

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 271

Travail de la Clinique Médicale du Professeur PIC

L'INSULINOTHÉRAPIE
en dehors du **DIABÈTE** et en particulier
dans la
TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 5 Décembre 1927

PAR

Garabed KILIDJIAN

Né le 6 Janvier 1897, à CONSTANTINOPLE (Turquie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927



L'INSULINOTHÉRAPIE EN DEHORS DU DIABÈTE
ET EN PARTICULIER DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 271

Travail de la Clinique Médicale du Professeur PIC

L'INSULINOTHÉRAPIE
en dehors du DIABÈTE et en particulier
dans la
TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 5 Décembre 1927

PAR

Garabed KILIDJIAN

Né le 6 Janvier 1897, à CONSTANTINOPLE (Turquie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinales	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	X.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	X.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	Etienne MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
	SAVY.
	LEULIER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Prépéductique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	DUNET.	DUFOUT.
TRILLAT.	FAVRE.	CHALIER (André).	GABRIELLE.
SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	RHENTER.	NOEL.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	MAZEL.	CHEVALLIER.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	SANTY.	DUMAS.	WERTHEIMER.
		DEVIC.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PIC, président ; PIERY, assesseur
ROUBIER et DUMAS, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

Témoignage d'affection infinie et
faible remerciement pour toute une
vie de sacrifice.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR PIC

Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine de Lyon.

Il fut notre Maître pendant l'année de stage que nous avons fait à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Nous avons tiré un grand profit de son enseignement et nous en gardons le meilleur souvenir. Nous le remercions d'avoir bien voulu présider notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES MAÎTRES
DANS LES HÔPITAUX ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Leur enseignement théorique et clinique nous fut précieux, notre espérance est d'avoir su en profiter.

A MONSIEUR BOULUD
Pharmacien des Hôpitaux de Lyon.

Qui a eu l'amabilité de mettre son laboratoire à notre disposition pour pratiquer notre expérimentation. En gage de remerciement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE
Chef de Clinique médicale à la Faculté.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a suivi de sa bienveillante sollicitude au cours de l'élaboration de ce travail.

Historique

Avant que les rapports du diabète et du pancréas, fussent expérimentalement établis d'une façon définitive, certains cliniciens, parmi lesquels il faut citer Cawley, Frerich, Senator, Bouchardat, avaient incidemment noté, dans l'étiologie du diabète, l'existence possible d'une maladie du pancréas; mais c'est à la médecine française, avec Lancereaux et son élève Lapierre, que revient le grand mérite d'avoir démontré le rôle de cette glande et insisté particulièrement sur sa sécrétion interne.

Meyer, dans un article sur l' « Action de la sécrétion interne du pancréas », avait déjà désigné cette sécrétion sous le nom d' « insuline », appellation qui fut reprise plus tard par Schäfer en 1906. Ces deux auteurs cherchèrent, comme on le voit, à mettre en évidence cette idée de Laguesse, à savoir que la production de l'insuline incombait aux « îlots » de Langerhans.

Depuis cette époque, les recherches se multiplièrent, mais on peut dire, que jusqu'en 1920, réserve faite de quelques travaux qui n'avaient pas été poussés à fond, malgré l'excellence des résultats obtenus

(Zuelza, Best et Scotte, Achard et Binet, Paulesco, Gley), les efforts multiples effectués pour extraire le principe antidiabétique du pancréas, étaient restés infructueux.

Banting et Best, sous la direction de Mac Leold furent plus heureux que leurs devanciers; ils réussirent, en effet, après des recherches multiples, à découvrir l'insuline.

Dès lors, les applications thérapeutiques abondèrent; après le diabète, le domaine de l'insuline s'élargit et s'étend aux diverses branches de la pathologie; c'est ainsi qu'en 1923, les pédiâtres américains tentent le traitement des hypotrophies infantiles par l'insuline; les résultats favorables furent confirmés plus tard par Nobécourt et Lévy en 1925, Dreyfus-Sée vers la même époque, dans une série de travaux sur les nourrissons athrepsiques.

Les résultats obtenus incitèrent d'autres auteurs, Bauer et Nyiri en particulier, à essayer la cure d'engraissement par l'insuline, chez les adultes amaigris, à la suite de maladies infectieuses, d'entéroptose ou d'asthénie constitutionnelle, chez les convalescents de toutes sortes, les tuberculeux latents et les anorexiques qui sollicitaient l'intervention médicale pour reprendre du poids.

En 1926, R. Feissly consacre une étude approfondie au « traitement insulinique des états de dénutrition chez les sujets non diabétiques; cet auteur affirme avoir obtenu des résultats assez satisfaisants.

Mortier et Ichok, à leur tour, préconisent l'emploi de l'insuline dans tous les états de maigreur.

Hafhauser et Schön, Dumaret et Théodoresco, constatent que l'insuline donne un remarquable coup de fouet à l'appétit des tuberculeux; cette action favorable est encore signalée par Herich dans son travail sur le traitement de la dénutrition des tuberculeux par l'insuline.

Nous même, avec notre Maître, M. le Professeur Pic et le Docteur P. Delore, avons traité un certain nombre de tuberculeux pulmonaires; nos résultats, peu encourageants, ne cadrent pas avec ceux mentionnés ci-dessus.

Enfin, tout récemment, Morin et Rouessée consacrent un travail à la cure d'engraissement par l'insuline; ils obtiennent, disent-ils, une reprise de poids durable et une augmentation appréciable de l'appétit.

En dehors de la tuberculose, l'insuline est aujourd'hui appliquée à des états pathologiques très divers, tels le cancer, le psoriasis, l'ulcère de la jambe, etc...; l'empirisme qui préside à ces essais, explique les nombreux échecs et le peu de valeur qu'il faut accorder à tous les résultats obtenus jusqu'à présent.

Le plan que nous adoptons dans notre travail est le suivant :

- 1° Action physiologique de l'insuline;
 - 2° Emploi de l'insuline dans les états non diabétiques (tuberculose exceptée);
 - 3° Emploi de l'insuline dans la tuberculose;
 - 4° Conclusions.
-

L'INSULINOTHÉRAPIE EN DEHORS DU DIABÈTE ET EN PARTICULIER DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

CHAPITRE PREMIER

Action physiologique de l'insuline

L'étude de l'insuline au point de vue physiologique, nous paraît nécessaire pour bien comprendre son action thérapeutique, et interpréter les résultats obtenus.

Nous étudierons principalement :

- 1° L'action de l'insuline sur le métabolisme azoté;
- 2° L'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone;
- 3° L'action de l'insuline sur le métabolisme des graisses;
- 4° L'action sur le métabolisme de l'eau;
- 5° L'action de l'insuline sur la thermogénèse.

I. — Action de l'insuline sur le métabolisme azoté

A). — ACTION SUR L'ÉQUILIBRE AZOTÉ

On sait que chez le diabétique en dénutrition, l'insuline rétablit le déséquilibre azoté; ces notions sont trop classiques pour que nous songions à y insister davantage. L'action de l'insuline sur l'équilibre azoté paraît s'effectuer sans que l'on soit obligé de donner aux malades des régimes plus riches en albuminoïdes. Elle paraît s'accomplir au niveau des tissus et non dans le sang, car, sous l'influence de l'insuline également, on note une diminution de l'azote du sérum. Elle s'exerce plus ou moins complètement suivant qu'on effectue un traitement plus ou moins intense, mais cette action ne croît pas indéfiniment lorsqu'on augmente les doses de l'insuline; une fois, que les échanges azotés ont atteint un certain équilibre, ils le gardent, quelles que soient la quantité d'insuline injectée. Sitôt que le traitement est arrêté, la déperdition d'azote se reproduit à nouveau comme auparavant.

B). — ACTION SUR L'AZOTÉMIE

Paulesco (1) a obtenu, avec l'extrait pancréatique, non seulement une diminution du sucre dans le sang, mais aussi une diminution de l'urée sanguine et de l'urée urinaire; presque tous les auteurs sont aujourd'hui d'accord sur ce point : l'insuline chez les hyperazotémiques entraîne une diminution très nette de

l'urée sanguine; dès qu'on cesse l'emploi de l'insuline, le taux de l'urée remonte aussitôt.

Chez un animal normal, l'insuline entraîne une diminution de l'excrétion azotée; par contre, Labbé et Théodoresco (2) ont montré que l'insuline détruit l'équilibre azoté, car elle accélère la nutrition.

Les troubles du métabolisme azoté, surviennent généralement chez les diabétiques qui ont une tolérance minime aux hydrates de carbone; il est probable que l'organisme ne pouvant plus brûler de sucre, brûle sa propre substance et que l'insuline agit sur les troubles du métabolisme azoté, permettant ainsi à l'organisme d'utiliser à nouveau ses hydrates de carbone et d'épargner ses albuminoïdes.

II. — Action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone

A). — CHEZ L'ANIMAL NORMAL

L'expérience montre que l'insuline, injectée à doses suffisantes, à un animal normal, abaisse le sucre sanguin et produit ainsi l'hypoglycémie. Avec des doses moyennes, on constate que cet abaissement est régulier; la courbe du sucre dans le sang, repérée au départ et examinée par intervalles, présente une allure régulière; la chute est rapide d'abord, puis le point minima, c'est-à-dire le plus bas atteint, enfin la courbe remonte pour atteindre le niveau initial, dans un laps de temps assez restreint.

B). — CHEZ L'ANIMAL DÉPANCRÉATISÉ

Minkovski a montré que le foie du chien dépancréatisé contient moins de glycogène que le foie d'un animal normal, et quand la pancréatectomie est partielle, la teneur du foie en glycogène reste, par contre, au taux normal; ce fait a été confirmé par tous les physiologistes qui se sont occupés de la question. Si on arrive à conserver l'animal dépancréatisé pendant longtemps, l'autopsie montre un foie dépourvu complètement de glycogène.

Dans un ordre d'idées différent, l'expérience a démontré que chez les animaux dépancréatisés, puis traités pendant quelques jours par l'insuline, le foie non seulement récupérait son glycogène, mais était incomparablement plus riche en glycogène que le foie des animaux témoins; le même phénomène se passe également dans les muscles; de ces données, Hallion, Delezenne et Ledebt (3) concluent que l'insuline restituait au glycogène sa stabilité.

Chez l'animal normal, l'insuline produit une augmentation du glycogène hépatique. Colloz, Händel et Rubino (4) sacrifiant des cobayes quatre heures après l'administration de l'insuline et de glycogène, ont trouvé une augmentation marquée du glycogène dans le foie et dans les muscles.

C). — CHEZ L'HOMME DIABÉTIQUE

Chez l'homme, le taux du sucre sanguin est constant; il ne varie ni pendant l'absorption intestinale des matières sucrées, ni pendant le travail muscu-

laire qui peut en consommer beaucoup. Mais que le mécanisme régulateur de la glycémie normale vienne à être dérangé, comme cela arrive chez le diabétique et l'équilibre entre la production et la consommation du sucre se rompt; il s'en suit alors l'hyperglycémie et la glycosurie.

Chez ces diabétiques, l'insuline fait cesser la glycosurie et ramène l'hyperglycémie à son niveau physiologique; les symptômes graves du diabète s'atténuent rapidement, l'acétonémie, l'acétonurie et la lipémie disparaissent, en même temps qu'apparaît l'augmentation de la réserve alcaline du sang. L'état général du sujet s'améliore remarquablement; le teint qui était terreux fait place aux couleurs roses qui témoignent de la bonne santé, la courbe pondérale se relève et la tolérance des hydrocarbures augmente.

D). — ACTION SUR LE QUOTIENT RESPIRATOIRE

D'après Hédon et Barbeau (5), l'insuline provoque chez l'animal normal, à jeun, une élévation nette du quotient respiratoire ($\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ rapport du volume d'acide carbonique exhalé, au volume d'oxygène absorbé pendant le même temps); la combustion du sucre est plus considérable que chez l'animal non insuliné. Ce fait montre, qu'en dehors du processus de reconstitution du glycogène, un autre mécanisme entre aussi en jeu pour réprimer l'hypoglycémie : c'est l'augmentation de la capacité de combustion des tissus.

Guy, Laroche et Tacquet (6) ont également cons-

taté, chez l'homme normal, une élévation du quotient respiratoire et des échanges gazeux, sous l'influence de l'insuline.

Chez l'animal dépancréatisé, le pouvoir de brûler le sucre est considérablement diminué et l'inaptitude à cet égard se traduit par le niveau très bas de son échange gazeux en CO_2 . Or, c'est en vain que chez le chien dépancréatisé on cherche à augmenter la combustion des hydrocarbonés, en lui administrant l'insuline en grande quantité; alors que le quotient respiratoire du chien normal s'élève beaucoup dans ces conditions, celui du chien dépancréatisé reste stationnaire; mais si l'on répète la même épreuve sur le dépancréatisé et qu'en même temps on lui injecte de l'insuline, on voit son quotient respiratoire s'élever comme le ferait celui du normal. L'insuline a donc rendu à l'organisme du chien diabétique le pouvoir de consumer son sucre et c'est là un deuxième processus qui s'ajoute au premier pour amender l'hyperglycémie.

Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'influence de l'insuline et certains n'admettent pas les modifications du quotient respiratoire.

De toutes ces données, il est légitime de conclure que l'insuline améliore le métabolisme des hydrates de carbone et favorise la combustion; son action sur la glycogénèse du foie est un fait certain, car l'on sait depuis les expériences de Roger (7), les relations qui existent entre la teneur en glycogène du foie et les diverses fonctions de cet organe, notamment la fonction antitoxique.

C'est là un fait qui démontre l'importance de l'insuline dans le traitement des maladies infectieuses et surtout dans la tuberculose.

III. — Action de l'insuline sur le métabolisme des graisses

A). — ACTION DE L'INSULINE SUR LA LIPÉMIE

Depuis longtemps, on avait noté, au cours du diabète, une lipémie parfois considérable; le traitement diabétique n'avait qu'une influence médiocre sur ce symptôme.

Geyelin cite un cas dans lequel le plasma avait la consistance d'une crème épaisse; deux mois d'un régime très sévère, furent nécessaires pour rendre au plasma son aspect normal; aujourd'hui, les expériences démontrent que l'insuline permet de faire en très peu de temps, ce que le régime accomplit si lentement, et les auteurs sont tous d'accord à ce sujet.

Ainsi, Banting, Best, Collip et Mac Léod (8) ont observé, chez le chien dépancréatisé, une disparition rapide de la lipémie sous l'influence de l'insuline.

Joslin fut le premier qui constata le même phénomène chez l'homme; après lui, Gray (9), Petren et Rolph Major montrèrent la diminution progressive de la lipémie chez les diabétiques, diminution qui persiste même plus longtemps que la baisse de la glycémie.

Chauffard, Brodin et Yovanowitch (10) insistèrent

plus particulièrement sur l'effet heureux de l'insuline sur les graisses du sang.

B). ACTION SUR LES GRAISSES DU FOIE

Chez le chien normal, le contenu du foie en graisses, n'est pas altéré sous l'action de l'insuline, même lorsque l'action de cette dernière a été poussée jusqu'à l'apparition du syndrome hypoglycémique (Dudley et Marrian (11).

Chez le chien diabétique, on sait que la teneur de la glande hépatique en substances grasses est très généralement élevée; cette teneur est diminuée par l'insuline, ainsi que démontrent les expériences de Banting et Best (8), d'une part, et la lipodièrese *in vitro*, d'autre part.

C). — ACTION SUR LA CHOLESTÉRINE

L'insuline n'a aucune action sur la cholestérinémie du chien normal, ainsi que le constatèrent Nitzeau et Cadarin (12), dans des expériences aujourd'hui classiques. Il n'en est pas de même chez le chien dépancréatisé. En effet, chez ce dernier, il y a, du fait même de la dépancréatation, une hypercholestérinémie très nette; d'autre part, chez le chien normal, le foie et le poumon détruisent une certaine quantité de cholestérine, fait qui ne se produit pas chez le chien dépancréatisé.

Or, si l'on injecte de l'insuline, la destruction de la cholestérine réapparaît. L'expérience *in vitro* est encore aussi démonstrative : le poumon d'un chien normal possède un pouvoir cholestérolytique que n'a pas le poumon d'un chien dépancréatisé; mais si cet

organe est prélevé chez l'animal diabétique, en pleine action hypoglycémiante de l'insuline, il exerce *in vitro*, à peu près la même action cholestérolitique que le poumon normal.

Chez l'homme, l'hypercholestérinémie a été signalée comme étant relativement fréquente au cours du diabète. L'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang, serait d'un pronostic fâcheux. Or, ici encore, il est aujourd'hui admis que l'insuline est aussi active sur l'hypercholestérinémie que sur la lipémie.

D'une manière générale, quelques auteurs subordonnent l'action de l'insuline sur le métabolisme des graisses, à son action sur les hydrates de carbone; d'autres pensent, au contraire, que l'extrait pancréatique possède une action élective sur les deux sortes de substances. Banting et Best, optent pour la première hypothèse et estiment que l'amélioration par l'insuline de la combustion des hydrates de carbone a, pour conséquence, une amélioration de la combustion des graisses : « Les graisses brûlent à la flamme des hydrates de carbone. » Fonseca (13) n'est pas du même avis; ayant observé une diminution de la lipémie, chez un diabétique, sans que la glycémie soit influencée, il estime que l'insuline exerce une action directe, spécifique, sur le métabolisme des graisses.

Lombroso (14), dans ses recherches sur la lipodièrese du foie, après injection d'insuline à l'animal dépancréatisé, n'a observé aucun parallélisme entre l'action exercée par l'insuline sur la glycémie et celle qu'elle exerce sur la lipodièrese, et pour cet auteur,

l'action de l'insuline sur la lipodièrese hépatique serait indépendante de son action sur la glycolyse.

IV. — Action de l'insuline sur le métabolisme de l'eau

ACTION SUR L'EQUILIBRE HYDRIQUE

D'après les travaux de Haldane et Kay (15) l'insuline détermine, chez l'animal normal, une dilution du sang et une diminution de la lécithine sanguine.

Par une série de numérations globulaires et de dosages d'hémoglobine, ils constatèrent, contrairement à l'opinion de Banting et Best (16), une diminution très nette des globules et un retour à la concentration sanguine normal dès que l'animal guérit. Au cours de leurs expériences, ces mêmes auteurs remarquèrent que la pression osmotique du sérum restait invariable; les reins ne semblaient pas en cause dans ce phénomène. Le liquide qui dilue le sang paraît provenir des tissus, et la soif que présente l'animal insuliné serait le témoignage de cette concentration. Mais pour Calloso et Handet (17) la concentration du sang est démontrée par la diminution de l'hydrémie et l'augmentation de la chlorurémie chez le chien normal insuliné. Drabkin, Page et Edwards (18) estiment qu'il y a concentration du sang, au cours de l'action de l'insuline, fait démontré par l'élévation du taux de l'hémoglobine, l'augmen-

tation du nombre des globules et la réduction du volume du plasma.

Levine et Kolars (19) ont également observé une augmentation du nombre des globules, après injection de l'insuline, et interprété ce fait dans le sens d'une déshydratation du sang, qui serait proportionnelle à la chute de la glycémie. Villa (20) obtient des résultats identiques, autant chez les diabétiques que chez les non diabétiques, après injection d'insuline; d'après cet auteur, l'insuline influencerait le métabolisme de l'eau par son action sur les colloïdes du sérum.

Le pouvoir de l'insuline, de concentrer le sang, a donné des résultats favorables dans le diabète insipide; réciproquement l'insuline a paru favoriser la fixation de l'eau, dans les tissus des malades déshydratés.

Enfin, Hamilton, Barbour et Warner (21) ont constaté que l'insuline, à dose convulsivante, ne détermine aucune modification du sang, chez les chiens et les lapins normaux.

On voit donc que les avis des auteurs sont bien partagés; il faut cependant retenir que, d'après Widai, Abramie, Weil et Landat (22), l'insuline peut fréquemment déterminer des changements brusques et profonds dans l'équilibre hydrique des humeurs; c'est là un point très important à noter. On sait qu'au cours du traitement insulinique on constate souvent la présence d'un œdème plus ou moins considérable; l'apparition de cet œdème nécessite une hydratation considérable de l'organisme. *Or, il est très probable*

que chez toute personne traitée par l'insuline, ou tout au moins chez un assez grand nombre de malades insulinés, l'extrait pancréatique détermine une perturbation de l'équilibre hydrique tissulaire et cette perturbation se traduit par l'accroissement pondéral rapide, que l'on observe chez ces sujets.

Cette augmentation si rapide du poids, ne permet pas d'admettre une régénération tissulaire malgré l'action reconstituante de l'insuline.

L'analyse des observations nous permet de conclure que l'insuline favorise *la teneur en eau des tissus, d'une manière identique à ce qui se passe dans la rétention chlorurée*; d'ailleurs, cette rétention hydrique est très mobilisable. Cette hypothèse nous paraît démontrée par la variabilité de la courbe pondérale des malades traités par l'insuline. Widal, à propos de la rétention du chlorure de sodium, écrit : « *L'hyperchloruration de l'organisme amène une rétention d'eau et de chlorure, avec augmentation de poids et apparition d'œdème. Au contraire, l'hypochloruration amène une élimination d'eau exagérée avec perte de poids et disparition de l'œdème.* » Par analogie le liquide retenu par les tissus, sous l'influence de l'insuline, n'est pas un constituant normal du protoplasma; il favorise simplement *le turgor tissulaire, variable sous l'action des diverses influences, comme la rétention hydrique due au chlorure de sodium.*

L'intérêt de cette question s'entrevoit sans peine; un problème très intéressant se pose : quand il n'y a pas d'œdèmes, quelle explication donner de l'augmentation du poids ?

V. — Action de l'insuline sur la thermogénèse

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE

Rosenthal (23) et ses collaborateurs, ont démontré, par des expériences sur l'animal normal, que l'insuline abaissait la courbe thermique; d'autre part, cet abaissement précédait la diminution du glucose dans le sang.

Continuant leurs recherches, ces auteurs constatent qu'à mesure que l'état hypoglycémique se prolonge, la température continue à baisser progressivement jusqu'à l'apparition de convulsions cloniques. Quand on injecte du glucose à l'animal pour combattre l'hypoglycémie, on met en évidence le manque de parallélisme entre le rétablissement général de l'organisme et celui de la fonction régulatrice de la chaleur animale, le premier se faisant rapidement, le second lentement.

Sur l'animal insuliné, l'adrénaline, la β -tétrahydro-naphtylamine, l'infection microbienne, la piqûre du 4^{me} ventricule, sont incapables d'élever la température; l'abaissement de la température paraît donc lié à l'épuisement de la réserve hydrocarbonée dans les tissus par l'insuline, ce qui explique l'absence de réaction aux agents hyperthermiques. L'action est donc bien tissulaire, secondaire à l'hypoglycémie et non à une origine nerveuse. Ce fait a, d'ailleurs été confirmé par Cramer (24) et Citron (25).

D'autres auteurs, par contre, comme Lymann, Nicholls, Cann (26) ont vu une élévation de température, et non un abaissement comme le prétend Rosenthal. Weis et Reiss parlent également d'une augmentation de température.

Abderhalden et Wertheimer (27), ainsi que Händel (28) sont du même avis que Rosenthal.

Enfin, quelques auteurs prétendent que l'insuline n'a aucune action sur la thermogénèse. Kellewag et Huguer (29) injectent 10 unités d'insuline à un étudiant à jeun depuis 16 heures, et tenu au repos au lit; ils n'observent aucun changement dans la température.

Bouckaret et Stricker, Boothby et Wilder (30) étudient les variations calorimétriques pendant une injection d'insuline et de glucose : ils ne constatent aucune augmentation notable de la déperdition calorifique.

Malgré ces dernières expériences, l'opinion admise aujourd'hui et assez suffisamment établie, est que l'insuline à doses suffisantes, provoque une diminution de la température.

L'intérêt qui se dégage de cette notion est important : il faut savoir interpréter les modifications qui suivent de près l'injection d'insuline; par exemple, dans la tuberculose pulmonaire l'abaissement de la température, sous l'action hypothermisante de l'insuline, pourrait être mis sur le compte d'une amélioration des lésions bacillaires.

CHÂPITRE II

L'insuline dans les états non diabétiques, tuberculose exceptée

On sait que l'insuline constitue le médicament héroïque du diabète consomptif et de sa terminaison habituelle, le coma diabétique.

Mais au cours de ces dernières années, les recherches cliniques et expérimentales, ont montré l'action complexe de l'hormone pancréatique; les effets les plus divers lui ont été attribués; parmi ces actions physiologiques, on a relevé l'importance de l'action « trophique » générale de l'insuline, ce qui explique l'extension que ce médicament a pris dans le domaine de la thérapeutique, en dehors du diabète.

Données cliniques et thérapeutiques

Nous étudierons l'action de l'insuline dans les états pathologiques suivants :

- 1° Etats de dénutrition, Amaigrissement.
- 2° L'anorexie.
- 3° Les vomissements acitonémiques de l'enfant et les vomissements incoercibles de la grossesse.
- 4° La maladie de Basedow.
- 5° L'état de shock.
- 6° Le cancer.
- 7° Les artérites oblitérantes, les artérites juvéniles, type Buerger.
- 8° L'ulcère variqueux.
- 9° La dermatologie.

I. — ETATS DE DÉNUTRITION. — AMAIGRISSEMENT

C'est en 1923 que les pédiâtres américains Mc Kim, Marriot (31), eurent l'idée de traiter les hypotrophies infantiles par l'insuline.

Les résultats furent favorables et encouragèrent d'autres cliniciens à l'essai de cette nouvelle thérapeutique.

En 1925, Nobécourt et Lévy (32), partant des bons effets de l'alimentation hypersucriée chez les nourrissons, et des besoins caloriques intenses des athrepsiques et des cachectiques, ajoutent à la thérapeutique par la glycose, la médication insulinique, facteur immédiat et puissant de l'utilisation du sucre. Ils rapportent une observation typique : chez un athrepsique, au cours de l'allaitement mixte, un régime hypersucrié resta sans effet; on institue alors le traitement par l'insuline, sans modifier le genre d'allaitement; les résultats furent très nets. L'enfant reprit trois kilogs en peu de temps et l'évolution fatale fut ainsi enrayée.

Lesnée et Dreyfus-Sée (33), sans connaître les recherches de Nobécourt et Lévy, ni les essais des Américains, avaient aussi essayé l'insuline chez les nourrissons athrepsiques, sans troubles digestifs marqués, mais en voie d'amaigrissement continu. Leur but était de favoriser l'assimilation hydrocarbonée et permettre ainsi une meilleure utilisation des aliments gras et des albuminoïdes.

Encouragés par un cas favorable, ces auteurs administrèrent l'insuline à un certain nombre d'enfants cachectiques, gastro-entéritiques graves, ou atteints d'affections entraînant un amaigrissement progressif; quelle que fut la cause, ils obtinrent un résultat net, se traduisant chez tous ces petits malades par une reprise de poids très sensible; de l'avis de ces auteurs, quelle que soit l'interprétation du mode d'action de l'insuline dans l'athrepsie, ses effets, qui relèvent de l'observation clinique, n'en demeurent pas moins hors de toute contestation.

Les résultats obtenus chez les enfants furent étendus à l'adulte. Falta (34) cite trois cas heureux de malades absolument réfractaires à *la cure d'engraissement*, et chez qui le traitement insulinique déclanche une augmentation du poids, progressive et durable.

Bauer et Nyini (35) rapportent les observations de six malades également traités par l'insuline, avec un plein succès; ces auteurs recommandent avec enthousiasme l'emploi de l'insuline dans les états d'amaigrissement à l'exception, bien entendu, des fébricitants et des sujets atteints de néoplasmes. Les

auteurs ont noté, dès le début de la cure, une reprise très rapide du poids et une augmentation très nette de l'appétit; les sujets traités cherchent à augmenter leur ration alimentaire, et certains d'entre eux, anorexiques avant le traitement, deviennent presque des boulimiques.

Enfin, Feissly (36) consacra tout récemment une étude approfondie au traitement insulinique dans les états de dénutrition, chez les sujets non diabétiques. Dans six cas, il constate une augmentation de poids et une amélioration de l'état général. Cet auteur, se basant sur des recherches antérieures de Allen et Sherill (37), Labbé, Nepveux et Lambrou (38), Umber (39), Noorden et Isac (40), Harrap et Benedict (41), Blum (42), Staub (43) et les observations récentes de Klein (44), Franck (45), Wallmer et Serebryski (46) qui tendent à montrer que l'insuline a la propriété d'entraîner une rétention d'eau, émet cet avis que cette rétention entre pour une grande partie dans l'augmentation de poids constatée. Seulement, ce même auteur considère la rétention de l'eau comme une véritable assimilation, et non une accumulation; l'eau deviendrait ainsi un constituant normal du protoplasma et favorise la formation des réserves grasses.

Moutier (47) obtient également de bons résultats dans l'amaigrissement. Dans 23 cas, il signale la réapparition de l'appétit et l'engraissement rapide; il ajoute que le traitement doit être régulièrement poursuivi et rigoureusement surveillé; le malade doit être au lit. Ces considérations réalisées, les résultats

•

ne tardent pas à se manifester sous une forme très favorable.

II. — L'ANOREXIE

Dumaret et Théodoresco (48) ont utilisé l'insuline chez les anorexiques tuberculeux pour remédier à l'amaigrissement; ils ont remarqué que l'extrait pancréatique donnait un sérieux coup de fouet à l'appétit et arrêtaît, en conséquence, leur amaigrissement.

Targowla et Lamache (49) appliquent le traitement insulinique dans l'anorexie des psychopathes; ils notent le retour à l'appétit et la reprise du poids.

III. — VOMISSEMENTS ACÉTONÉMIQUES DE L'ENFANT ET VOMISSEMENTS INCOERCIBLES DE LA GROSSESSE

Meyer et Bamberg (50) ont appliqué l'insulinothérapie combinée au glucose, dans les vomissements acétonémiques et périodiques de l'enfant; ils ont remarqué un arrêt des vomissements.

Torello-Cendra (51) montre que l'insuline, administrée à doses suffisantes chez ces enfants, fait cesser rapidement les vomissements et l'acétonémie.

King (52) institua un traitement simultané par insuline et glucose au cours des vomissements de la grossesse; il publie les observations de sept malades où l'insuline donna des résultats très satisfaisants; il préconise son emploi même dans les cas de cachexie très avancée.

IV. — MALADIE DE BASEDOW

L'existence d'un rapport entre le corps thyroïde et le pancréas est aujourd'hui admise par tous les au-

teurs, mais une certaine obscurité règne encore sur les troubles concomitants de ces deux glandes. Cependant, les résultats obtenus par l'insuline dans la maladie de Basedow méritent une mention particulière.

Goffin (53) obtient une amélioration très nette dans trois cas; cette amélioration fut moins nette chez un quatrième malade qui était syphilitique.

Lawrence (54), sur quatre cas, signale deux succès et deux échecs; les deux succès se produisirent chez deux femmes atteintes de goître simple sans adénome toxique qui existait dans les deux échecs.

Thompson (55) remarque un effet sédatif chez un basedowien particulièrement irritable. Le malade fut véritablement transformé : l'exophtalmie disparut, la tachycardie diminua, le corps thyroïde devint moins gros; le sujet engraisa et recouvrit son sommeil.

Lépine et Parturier (56) eurent l'occasion de soigner un basedowien présentant des paroxysmes anxieux avec tendance légère aux idées de persécution. Le traitement par l'insuline produisit, dès le début, une détente nerveuse remarquable en même temps qu'une modification remarquable du caractère; huit jours après, tous les signes basedowiens avaient disparu.

Dans neuf cas de goître exophtalmique, Calvert (57) vit rétrocéder tous les symptômes de la maladie, sauf l'exophtalmie.

V. — L'ÉTAT DE SHOCK

Un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels il faut citer Levin, Cordon et Derrich, Fichet et Snell (58) ont essayé de traiter l'état de shock par l'insuline combinée au glucose; les résultats obtenus furent incertains; cependant Levy et Macheca (59) paraissent avoir obtenu des résultats satisfaisants.

VI. — LE CANCER

La richesse des cellules cancéreuses en glycogène suggère un trouble du métabolisme des hydrates de carbone justifiant l'emploi de l'insuline.

Les recherches de Callozo, Handel et Rubino, de Piccaluca et Ciaffari (60), de Silberstein et Frend (61) ont montré que les animaux insulinés se montraient plus résistants à la greffe des tissus réoplasiques; l'emploi de l'insuline dans le cancer trouvait là une justification, mais la clinique ne donna aucun résultat favorable.

Corwie, Passon et Raphaël (62) ont traité sans succès d'ailleurs un cancer chez un diabétique.

VII. — ARTÉRITES OBLITÉRANTES. — ARTÉRITE JUVÉNILE, TYPE BUEGER

Des résultats très satisfaisants ont été obtenus par Guillaume (63) dans les artérites oblitérantes juvéniles, type Buerger et les artérites oblitérantes artério-scléreuses.

Yacoël et Boyer (64) ont traité par l'insuline un cas d'artérite chronique oblitérante; la guérison eut lieu après un traitement assez long, puisqu'il dura

huit mois; douleurs, phénomènes de claudication intermittente disparurent; en outre, l'index oscillographique avait considérablement augmenté dans le membre malade; ce résultat est d'autant plus satisfaisant que les méthodes classiques avaient complètement échoué.

Un succès, à peu près identique, a été obtenu par Vaquez et Yacoël (65) dans quatre cas d'artérite sténosante chez des malades non diabétiques.

VIII. — L'ULCÈRE VARIQUEUX

L'ulcère est une affection bizarre; il cède facilement aux traitements les plus variés, mais dès que le malade reprend ses occupations journalières, la plaie s'ouvre à nouveau, constituant ainsi une infirmité déplorable.

Ambard et Schmidt (66) ont observé avec Pautrier, Lévy et Salmon (67) l'effet remarquable de l'insuline sur des ulcères variqueux portés par des malades non diabétiques; il y a une réparation très rapide de la plaie, résultat que n'obtient aucune des thérapeutiques classiques; il en est de même dans les plaies atones et les lésions infectieuses banales de la peau.

Ce résultat merveilleux est encore plus sensible lorsque l'insuline est appliquée directement sur l'ulcère, sous forme de poudre; de là est née la nouvelle méthode de l'insulinothérapie par la voie externe.

Faure-Beaulier et David (68) ont institué le traitement insulinique chez dix malades non diabétiques, porteurs d'ulcères vastes et tenaces; chez certains

d'entre eux, récidivistes notoires, il y a eu régression des phénomènes et cicatrisation remarquablement rapide.

IX. — DERMATOLOGIE

L'insuline a également trouvé son emploi en dermatologie. Dans trois cas de psoriasis, Ravaut, Bith et Ducourtiaux (69) constatèrent la disparition du prurit et des éléments psoriasiques.

Dans un cas de psoriasis arthropathique, rapporté par Loust, il y eut une atténuation de la douleur, mais aucune influence sur le psoriasis.

Lévy-Franckel, Just et Lacroix (70) présentent une série de malades atteints soit de psoriasis arthropathique, soit de morbus coxa sénilis, soit de rhumatisme chronique avec phénomènes douloureux dans les vertèbres; l'amélioration a été très rapide.

Enfin Maestrini (71) aurait obtenu de très bons résultats dans le traitement de l'eczéma par l'insuline.

CHAPITRE III

L'insuline au cours de la tuberculose

Nous nous proposons d'étudier, dans ce chapitre, l'action de l'insuline chez les diabétiques tuberculeux et chez les bacillaires purs; les observations que nous avons recueillies dans le service de notre Maître, M. le Professeur Pic, et nos recherches expérimentales sur les cobayes nous permettront d'émettre quelques considérations générales au sujet de l'emploi de l'insuline chez les tuberculeux.

Pour plus de clarté, voici le plan que nous adoptons :

- I.— L'insuline chez les diabétiques tuberculeux.
- II.— L'insuline chez les tuberculeux purs.
- III.— Observations personnelles.
- IV.— Considérations générales au sujet de l'emploi de l'insuline chez les tuberculeux.
- V.— Recherches expérimentales chez le cobaye.
- VI.— Critique générale. Interprétation des résultats.

I. — L'INSULINE CHEZ LES DIABÉTIQUES TUBERCULEUX

L'emploi de l'insuline chez les diabétiques atteints de tuberculose pulmonaire a permis aux cliniciens d'étudier l'influence de ce médicament sur la redoutable affection.

La priorité en date appartient, semble-t-il, aux auteurs américains qui publièrent de nombreux rapports, défavorables du reste, sur l'emploi de l'insuline dans le diabète compliqué de bacillose pulmonaire.

Blum et Schwabe (72), constatent dans deux cas de diabète, avec tuberculose, un réveil des lésions pulmonaires, sous l'influence de l'insuline. L'un des malades était dans la période précomateuse; deux injections d'insuline diminuèrent son acétonémie, mais par contre, donnèrent un coup de fouet à la bacillose; on vit, en effet, la température s'élever et les lésions pulmonaires s'étendre rapidement; l'autre malade présentait une bacillose insidieuse avec des lésions discrètes au sommet droit; après deux injections, le tableau clinique se modifie d'une façon fâcheuse. Les deux auteurs expliquent ce réveil de la tuberculose par la suppression de l'anergie tuberculinique que l'on observe fréquemment chez les diabétiques bacillaires; ils concluent que le traitement par l'insuline dans ces cas est une arme à double tranchant qu'il faut manier avec beaucoup de délicatesse; ils posent un problème de clinique assez embarrassant : faut-il cesser le traitement insulini-que ou tenter un arrêt du diabète ?

Rathery et Dreyfus-Sée rapportent un cas de coma diabétique survenu au cours de l'évolution d'un diabète consomptif compliqué de tuberculose pulmonaire; le coma céda par les injections d'insuline, dont l'action ne fut aucunement gênée par la tuberculose ni pendant la crise, ni en dehors d'elle, mais il survint une poussée de bacillose rapidement évolutive. Les auteurs pensent qu'il est difficile d'affirmer que l'insuline a pu jouer un rôle dans l'aggravation des lésions; tout ce qu'ils peuvent conclure c'est qu'elle ne les a pas entravées.

Chabrol (74), Blum et Schwabe publient l'observation d'un diabétique tuberculeux, avec acidose, traité avec succès par des doses faibles d'insuline et qui trois jours après la cessation du traitement, fut trouvé mort dans son lit. A l'autopsie, on trouva des lésions pulmonaires considérables, bien plus étendues que l'observation clinique ne l'avait laissé supposer; le poumon droit était transformé en un bloc caséeux. Il est difficile d'incriminer l'insuline d'une manière positive, mais cette observation, jointe aux précédentes, fait suspecter l'opportunité de l'emploi de l'insuline chez le diabétique tuberculeux. Blum, cependant, est revenu sur son opinion première; depuis 1923, il a publié des observations très favorables à l'emploi de l'insuline dans la tuberculose.

Une série d'observations récentes, tant américaines que françaises, plaident plutôt en faveur de l'insuline et permettent d'affirmer que, loin d'être néfaste, l'insuline est au contraire indiquée dans les états de diabète compliqué de tuberculose; dans ces

observations, l'insuline ne semble pas jouer un rôle sur l'évolution de la tuberculose chez les diabétiques.

Sansum (75), Hart et Creel (76) constatent, dans plusieurs cas, un abaissement du sucre sanguin, la disparition des phénomènes précomateux, sans aucune action néfaste sur la tuberculose concomitante.

Parmi les auteurs américains, s'occupant plus spécialement du diabète, Banting, Campbell et Fletcher (77), Joslin, Allen et Sherril, se déclarent nettement partisans de l'emploi de l'insuline chez les diabétiques tuberculeux; c'est ainsi que dans son travail sur le traitement du diabète par l'insuline, Allen (78), tout en considérant la tuberculose comme la plus grave des complications du diabète, ajoute que c'est aussi celle sur qui l'insuline a le plus de prise. L'insuline, en permettant au malade d'assimiler une nourriture plus abondante et surtout plus variée fait que le patient reprend du poids et augmente ses forces. On réduit également la susceptibilité du malade en le mettant dans les meilleures conditions pour lutter contre l'infection; l'auteur autorise, d'ailleurs, les régimes dont la valeur calorifique atteint 3.500 à 4.000 calories, avec des doses de 100 unités.

Sur quatre malades diabétiques avec toux et signes pulmonaires suspects, mais sans diagnostic positif de lésion bacillaire active, trois, soumis à un traitement régulier, se sont rétablis à tel point qu'on peut les considérer comme hors de danger. Le quatrième malade qui ne suivait pas régulièrement le traitement, a succombé.

Janvey et Newell ont pu traiter et suivre 16 cas de

diabète compliqué de tuberculose; dans douze de ces cas, l'amélioration des symptômes diabétiques et bacillaires fut parallèle et des plus nettes.

Par contre, Laignel-Lavastine, Chabanier et Potiez (79) rapportent un cas sévère de diabète infantile, compliqué de tuberculose pulmonaire, dans lequel le traitement insulinique avait amélioré les signes du diabète mais était resté sans action sur l'évolution de la bacillose.

Marcel Labbé, Bith et Boulis (80) présentent quatre cas de diabète grave avec dénutrition et acidose, et compliqués de tuberculose pulmonaire; chez tous ces malades l'influence favorable de l'insuline s'est fait sentir; on ne constata aucune poussée évolutive, ni élévation de température, ni aggravation des signes fonctionnels. Par contre, il y eut une amélioration notable de l'état général avec augmentation du poids et restitution du métabolisme hydro-carboné, disparition de l'acidose et de l'asthénie.

Cordier et Sédallian (81) publient quatre cas de diabète avec tuberculose, améliorés remarquablement par l'insuline; les signes pulmonaires ne subirent aucune aggravation. Ces auteurs insistent sur ce fait, que si l'insuline fait disparaître le sucre, elle ne peut arrêter l'évolution de la tuberculose; ils concluent à l'emploi de l'insuline chez le diabétique tuberculeux.

Rist (82) présente un cas de diabète grave compliqué de coma et de tuberculose, traité par l'insuline et le pneumothorax artificiel; il note un rétablissement de l'état général, une baisse de la température,

une augmentation du poids, enfin la disparition de la toux et de l'expectoration. Ce résultat encourageant mérite d'être retenu.

Tout récemment, à la clinique de M. le Professeur Pic, nous avons pu suivre, avec le Docteur P. Delore, un malade atteint de diabète évolutif avec forte acidose; l'insuline, appliquée pendant plusieurs mois à des doses quotidiennes de 30 à 50 unités, fit naître une tuberculose ulcéro-caséuse qui emporta le malade.

Malgré cet exemple, nous ne croyons pas à la contre-indication de l'insuline chez le diabétique tuberculeux. Notre opinion est qu'il s'agit là, uniquement d'une question de *doses*; nous pensons avec Delore que l'administration de fortes doses, sauf en cas d'urgence, est dangereuse. Par contre, les doses allant de 20 à 30 unités sont susceptibles d'amener des améliorations sensibles.

Nous nous résumons en disant que la tuberculose pulmonaire, au cours du diabète, n'est pas une contre-indication à l'emploi de l'insuline, mais étant donné l'action profonde et complexe de ce médicament chez l'homme diabétique, il y a intérêt à ne pas dépasser certaines doses.

II. — L'INSULINE CHEZ LES TUBERCULEUX PURS

Dans la littérature, on ne retrouve que quelques rares observations se rapportant à l'emploi de l'insuline, comme médicament de fond, chez les tuberculeux purs.

Louise Rabinovitch et G. Stilles (83), dans une étude sur les bases cliniques du traitement de la tuberculose pulmonaire, préconisent l'emploi de l'insuline, en association avec des injections de stéapsine ou « lipase », sécrétée par le pancréas; ils ne donnent aucune conclusion, les résultats obtenus par cette médication étant trop incertains.

Bauer et Nyini (53) emploient l'insuline chez les tuberculeux latents, dans le but d'améliorer leur état général et d'enrayer leur amaigrissement; les résultats obtenus sont assez satisfaisants, sauf chez les fébricitants.

Dumaret et Théodoresco (48), Hofhauser et Schön (84), utilisent l'insuline pour combattre la dénutrition; ils constatent que l'amaigrissement est arrêté et l'état général amélioré.

Herich (85) fait remarquer que l'augmentation de poids est de peu de durée; elle cesse avec le traitement, le malade revenant à son poids initial. D'autre part, les formes chroniques torpides étaient réfractaires à cette thérapeutique, alors que, par paradoxe, dans les *cas sévères avec dénutrition rapide*, on observe une augmentation notable du poids.

Nous même, avec notre Maître, M. le Professeur Pic et M. Delore (89) avons traité un certain nombre de tuberculeux pulmonaires par l'insuline; l'étude de nos observations et leur analyse montreront notre opinion et les résultats obtenus.

Enfin, tout récemment, Morin et Bouessée (86) ont consacré un travail à la cure d'engraissement par l'insuline, chez les tuberculeux; ces auteurs publient

des observations très concluantes, de plusieurs bacillaires, traités par l'insuline, dans le but de réparer leur déséquilibre nutritif. Ils signalent une augmentation de l'appétit et une reprise de poids durable chez la plupart des malades et pensent qu'il est utile d'employer l'insuline dans tous les cas de tuberculose pulmonaire avec dénutrition,

Observations personnelles

Technique de l'insulinothérapie

1° Nous avons utilisé uniquement l'insuline française.

2° Une injection tous les jours de 10 unités d'insuline une demi-heure avant les repas.

3° La durée de la cure est très variable; elle dépasse deux mois chez certains de nos malades.

4° A tous nos malades nous avons prescrit le régime ordinaire du service, avec un supplément d'hydrate de carbone sous forme de sucre, des cachets Ferrier ou de sirop iodotannique phosphaté.

Notre expérience porte sur huit malades de la clinique de notre maître M. le Professeur Pic; tous bacillifères évolutifs; malades présentant tous au point de vue anatomo-clinique une tuberculose fibro-caséuse chronique.

OBSERVATION I

Homme de 59 ans, manœuvre. Entre dans le service le 10 nov. 1926 pour de la faiblesse générale, de la toux et de l'expectoration. Marié, femme morte de tuberculose pulmonaire. Pleurésie gauche à 20 ans. L'affection ac-

tuelle remonte à un an; elle a débuté par une toux sèche, température vespérale, céphalée; le malade a perdu 8 kilogs. Actuellement le malade est très asthénique; il tousse beaucoup; expectoration purulente. Température, 37°2. Poids, 54 kg. 600 gr.

Diagnostic anatomo-clinique : Tuberculose caséeuse chronique.

Signes physiques : Infiltration des deux poumons, surtout aux sommets.

Appareil digestif : Troubles dyspeptiques avec diarrhée. L'examen des autres organes est négatif.

Date de début de la cure : 20 novembre 1926.

Première semaine. — Le 29 nov. 1926 : La température est à 38°, la réaction thermique est survenue à la quatrième injection d'insuline. L'appétit a augmenté, la toux et l'expectoration sont abondantes. Etat général satisfaisant; le poids a augmenté de 1 kg. Poids : 55 kg. 600 gr.

Deuxième semaine. — Le 7 déc. 1926 : La température se maintient autour de 38°, l'appétit a augmenté, le malade se lève la nuit pour satisfaire sa faim. La toux et l'expectoration ont diminué; pas de modification des signes cliniques. Perte de poids, 350 gr. Poids : 55 kg. 250 gr.

Troisième semaine. — Le 13 décembre 1926 : Fièvre à 37°8 sans oscillation. L'appétit est conservé; il n'y a pas de modification de la toux ni de l'expectoration, ni de l'état général, ni des signes cliniques. Nouvelle perte de poids de 1 kg. 180. Poids : 54 kg. 070.

Quatrième semaine. — Le 20 décembre 1926 : Température à 38°. L'appétit est conservé. La toux, l'expectoration et les signes cliniques ne présentent aucun changement; l'état général commence à s'améliorer; reprise de poids de 3 kg. 130. Poids : 57 kg. 200.

Cinquième semaine. — Le 27 décembre 1926 : Température stationnaire à 38°. Nouvelle augmentation de l'appétit. La toux, l'expectoration et les signes cliniques sont stationnaires. L'état général est satisfaisant, nouvelle augmentation de poids de 400 gr. Poids: 57 kg. 600.

Sixième semaine. — Le 3 janvier 1927: Température à 37°8; l'appétit est conservé; nouvelle diminution de la toux et de l'expectoration. Les crachats sont moins purulents et tendent à devenir muqueux. L'état général est stationnaire; perte de poids, 100 gr. Poids: 57 kg. 500.

Septième semaine. — Le 10 janvier 1927: Température à 37°8. L'appétit a augmenté; le malade demande un supplément de sa ration alimentaire. Il n'y a pas de changement de la toux, ni de l'expectoration, ni de l'état général. Les signes cliniques se sont accentués; diarrhée fruste. Perte de poids, 500 gr. Poids: 57 kgs.

Huitième semaine. — 17 janvier 1927 : Oscillation thermique entre 37° et 37°8; l'appétit est conservé; apparition de vomissements alimentaires; malgré la diarrhée et le vomissement, il a repris 1 kg. Poids: 58 kg.

Neuvième semaine. — Le 24 janvier 1927 : La température est stationnaire autour de 38°; l'appétit est toujours conservé; les vomissements et la diarrhée ont diminué. La toux et l'expectoration sont stationnaires. Accentuation des signes cliniques aux deux poumons; perte de poids, 500 gr. Poids: 57 kg. 500. *Après 64 injections nous avons cessé le traitement.*

Dixième semaine. — Le 30 janvier 1927 : Température à 38°; appétit conservé. La toux et l'expectoration ont augmenté; le vomissement et la diarrhée ont disparu. Etat général satisfaisant. Le malade a repris 1 kg. Poids : 58 kg. 500.

Onzième semaine. — Le 7 février 1927 : Température

à 38°. Il n'y a pas de modification des autres signes; le poids a augmenté de 300 gr. Poids: 58 kg. 800.

Douzième semaine. — Le 14 février 1927 : Température à 38°. Le poids est stationnaire à 58 kg. 800. Il n'y a pas de changement de l'état général, mais les signes cliniques se sont accentués davantage.

Treizième semaine. — Le 21 février 1927 : Température stationnaire à 38°; l'appétit est conservé; toux et expectoration augmentés; perte de poids, 1 kg. Poids : 57 kg. 800.

Le 23 février 1927 : Nous l'avons envoyé dans un service des voies respiratoires; nous avons perdu la trace de ce malade.

REMARQUES PERSONNELLES. — Pas de réaction thermique appréciable; la température s'est maintenue autour de 38°; augmentation progressive de l'appétit pendant la cure; conservation de celui-ci après cessation des piqûres; diminution de la toux et de l'expectoration pendant le traitement, puis réapparition, après cessation de l'insuline.

Chez ce malade, on a noté une augmentation de poids de 3 kg. 200 en 9 semaines de traitement.

OBSERVATION II

Femme de chambre de 31 ans, entre à l'hôpital le 24 mai 1926. Elle présentait, depuis fin avril dernier, un gros rhume avec fatigue générale, toux, perte d'appétit, diminution du poids, sueurs nocturnes et température entre 38° et 38°6. A cette date, le diagnostic anatomo-clinique est : bacillose unilatérale à forme pneumonique. Le 9 juin 1926, la malade quitte le service, malgré les conseils donnés.

Elle revient le 5 novembre avec un état général très déficient, perte de poids de 20 kg. en 6 mois, température 38° à 39°, sueurs nocturnes abondantes, anorexie, asthénie; la marche et la station debout sont presque impossibles. Poids: 39 kg.

Diagnostic anotomo-clinique : bacilliose fibro-caséuse.

Signes physiques : Infiltration de deux poumons, grosse caverne à droite.

Date du début de la cure : Le 11 novembre 1926.

Première semaine. — Le 22 novembre 1926 : La température oscille entre 38° et 40°, ceci après la troisième injection. On note une augmentation de l'appétit, mais la malade vomit des aliments à plusieurs reprises. Les sueurs nocturnes ont diminué. La malade tousse moins; expectoration abondante, muco-purulente. Malgré les vomissements, augmentation de poids de 500 gr. Poids : 39 kg. 500.

Deuxième semaine. — Le 29 novembre 1926 : La fièvre continue à osciller entre 38° et 39°6; l'appétit est conservé; les sueurs nocturnes tendent à disparaître. La malade tousse moins. L'expectoration a diminué. Perte de poids: 100 gr. Poids: 39 kg. 400.

Troisième semaine. — Le 7 décembre 1926 : Température oscillant entre 38° et 39°; l'appétit est conservé. Les sueurs nocturnes ont disparu et la malade dort mieux. La toux et l'expectoration sont diminuées; nouvelle perte de poids, 600 gr. Poids : 38 kg. 800.

Quatrième semaine. — Le 13 décembre 1926 : La température est toujours entre 37° et 39°. L'appétit a diminué. Il n'y a pas de modification de la toux ni de l'expectoration; cependant les signes cliniques vont en s'accroissant. Perte de poids: 1 kg. 370. Poids: 37 kg. 430. Etat général très mauvais : asthénie complète. Voyant

que l'état fébrile ne s'améliore pas par l'insuline, nous avons cessé le traitement, après la 33^e injection.

Cinquième semaine. — Le 21 décembre 1926 : Après huit jours d'observation, la malade succombe dans un état presque squelettique.

A l'autopsie : Lésions de tuberculose ulcéro-caséuse très étendues.

REMARQUE PERSONNELLE : Dès la 3^e injection, augmentation des oscillations de la température; au début, reprise de poids de 500 gr., puis diminution progressive, de sorte que la malade a perdu dans 4 semaines 1 kg. 570.

La malade présentait des lésions déjà beaucoup trop avancées lorsque l'insuline a été essayée.

OBSERVATION III

Femme de 22 ans, ménagère. Son affection a débuté en février 1926, par une toux sèche, sans expectoration, température oscillante 38°-39° ; asthénie progressive. Elle entre à Saint-Eugénie où on la traite par la sanocrisine et où il lui est fait 4 pneumo. Trois mois après, elle quitte l'hôpital un peu améliorée, mais le surmenage et l'affaiblissement l'obligent à faire un séjour dans le Midi. A son retour, elle entre dans le service pour asthénie complète.

A l'entrée : Malade pâle, perte de poids 3 kg. Anorexie très marquée, sueurs nocturnes abondantes, expectoration muco-purulente. Poids : 41 kg. 650. Température, de 37° à 39°.

Diagnostic anatomo-clinique : Tuberculose fibro-caséuse chronique.

Signes physiques : Infiltration du poumon gauche,

dans la fosse sus-épineuse; poumon droit : infiltration localisée au sommet.

Date du début de la cure : Le 12 novembre 1926.

Première semaine. — 22 novembre 1926 : La température se mit à osciller autour de 39° à 40°. L'appétit a augmenté; mais la malade vomit. Sueurs nocturnes abondantes, expectoration très abondante. Malgré les vomissements la malade a repris 1 kg. 350. Poids : 43 kg.

Deuxième semaine. — Le 29 novembre 1926 : La température a baissé, mais oscille entre 37°4 et 39°. L'appétit a notablement augmenté. Les vomissements sont arrêtés. Les sueurs nocturnes ont cessé. La toux et l'expectoration ne sont pas modifiées. Cependant perte de poids de 800 gr. Poids : 42 kg. 200.

Troisième semaine. — Le 7 décembre 1926 : Température oscillant entre 37°7 et 38°7. Appétit très augmenté. La toux et l'expectoration ont diminué. Perte de poids de 500 gr. Poids : 41 kg. 700.

Quatrième semaine. — Le 13 décembre 1926 : Température reste stationnaire autour de 39°. L'appétit est conservé. Il n'y a pas de changement de la toux ni de l'expectoration; nouvelle perte de poids de 250 gr. Poids : 41 kg. 450. Les signes cliniques sont accentués à droite.

Cinquième semaine. — Le 20 décembre 1926 : La température se maintient autour de 38°. L'appétit diminue. Les sueurs nocturnes réapparaissent. La toux devient quinteuse, l'expectoration abondante, avec quelques filets sanguins. Prise de poids de 100 gr. Poids : 41 kg. 550. L'accentuation des signes cliniques nous oblige à cesser les injections d'insuline à la 40^e piqûre.

Sixième semaine. — Le 23 décembre 1926 : La température est montée à 39°. L'appétit a notablement dimi-

nué; sueurs nocturnes très abondantes, toux fréquente avec expectoration sanguinolente. Etat général très mauvais.

Le 24 décembre 1926 : La malade a fait de la granulie; sa température oscille entre 38°8' et 40°4.

Le 29 décembre 1926 : La malade a succombé.

A l'autopsie : Lésions tuberculeuses très avancées.

REMARQUE PERSONNELLE : Comme chez la malade précédente on a noté une augmentation de l'appétit et une prise de poids de 1 kg. 350 au début du traitement; mais cette prise de poids ne fut pas durable et au bout de la cinquième semaine, l'appétit avait disparu et le poids avait diminué de 1 kg. 250 en accord d'ailleurs avec l'accentuation des signes cliniques.

Inefficacité du traitement ; c'est que le cas était trop avancé lorsqu'on entreprit la thérapeutique; nous notons également l'altération hépatique (foie gros) qui joue un rôle certain dans l'inefficacité de la cure.

Retenons ce fait important : c'est que la *granulie* est apparue 3 jours après la cessation de l'insuline, apparition assez troublante qui semble suggérer l'hypothèse d'une relation de cause à effet. Mais on conçoit combien est difficile l'appréciation d'un tel phénomène, notre sujet, en effet, était déjà très malade et aurait pu fort bien présenter spontanément de la granulie.

Nous enregistrons donc ce fait sans en tirer de conclusions.

OBSERVATION IV

Homme de 29 ans, manœuvre. Le malade entre à l'hôpital pour fièvre et diarrhée. Bien portant jusqu'en 1920, date à laquelle il reçut un coup de pied de cheval sur son genou gauche; pendant six mois il ne se ressent pas de cet accident, mais par la suite, son genou enfle et la

marche devient douloureuse; le 15 octobre 1925, il entre dans le service de Laroyenne où on lui fait une résection du genou; après 9 mois dans le plâtre, la consolidation n'ayant pas été obtenue, on ampute la cuisse au tiers supérieur. Depuis cette amputation, l'état général fléchit de jour en jour et oblige le malade à rentrer dans le service.

Date de l'entrée, le 30 octobre 1926 : Etat général très mauvais, amaigrissement considérable; diarrhée; sueurs nocturnes abondantes; anorexie; asthénie au dernier degré avec température oscillant entre 39° et 40°. Perte de poids de 12 kg. au dire du malade.

Signes physiques : poumon gauche : Infiltration au sommet. Poumon droit : Infiltration sur toute la hauteur. Toux matinale, pas d'expectoration.

Le 8 novembre 1926 : Le malade présente de la diarrhée (six selles par jour) sans coliques, sans hémorragie. En outre, sur l'index gauche, on remarque un spina ventosa. Température: 37°6-38°2. Poids : 25 kg.

Date du début de la cure : Le 13 novembre 1926.

Première semaine. — Le 22 novembre 1926 : Réaction thermique après la 3^e injection; température: 39°5; l'appétit a augmenté. Les sueurs nocturnes ont diminué. La toux a disparu. Prise de poids de 1 kg. Poids : 26 kgs.

Deuxième semaine. — Le 29 novembre 1926 : Oscillation thermique à 37° et 39°4; appétit conservé; disparition des sueurs nocturnes; il n'y a pas de changement des signes cliniques. Perte de poids de 930 gr. Poids : 25 kg. 070.

Troisième semaine. — Le 7 décembre 1926 : La fièvre a baissé, mais elle est oscillante entre 36°8 et 38°8. L'appétit a diminué; le malade vomit; nouvelle perte de poids de 770 gr. Poids : 24 kg. 300.

Quatrième semaine. — Le 13 décembre 1926 : La température baisse en lysis. 37°4, 37°, 36°4, 35°7. L'appétit est très diminué; les sueurs nocturnes ont réapparu; état général très mauvais. Nouvelle perte de 2 kgs. Poids: 22 kg. 300. *Après la 32^e piqûre d'insuline* nous jugeons inutile de poursuivre le traitement.

Le 16 décembre 1926 : Le malade est très abattu; sa température est à 34°, sans oscillations.

Le 17 décembre 1926 : Autopsie : Granulations tuberculeuses diffuses aux deux poumons. Le rein gauche présentait trois grosses cavernes.

REMARQUE PERSONNELLE : La tuberculose était trop grave et trop diffuse pour permettre à l'insuline de manifester une action double.

OBSERVATION V

Homme de 48 ans, manœuvre, entre une première fois dans le service le 2 mars 1925, pour une bronchite. Il quitte le service presque guéri, après 2 mois de séjour. A cette date, diagnostic anatomo-clinique: bacillose du sommet gauche.

Le 19 novembre 1926, le malade revient dans le service avec un mauvais état général, perte de poids de 3 kg., température à 38°-39°; sueurs nocturnes assez abondantes, anorexie, asthénie, laryngite assez accentuée, la toux et l'expectoration sont abondantes. Poids: 55 kg. 300.

Diagnostic anatomo-clinique : bacillose fibro-caséuse bilatérale.

Signes physiques : Infiltration bilatérale de toute la hauteur, signe géodique au sommet droit, laryngite accentuée.

Date du début de la cure : Le 20 novembre 1926.

Première semaine. — Le 29 novembre 1926 : Température oscillant entre 37°2 et 38°6, survenue après la 3^e piqûre. L'appétit a augmenté; il n'y a pas de modification des sueurs nocturnes, de la toux, ni de l'expectoration. Poids augmenté : 700 gr. Poids: 56 kg.

Deuxième semaine. — Le 7 décembre 1926 : La température est entre 37°8 et 38°9. L'appétit a notablement augmenté, le *malade se lève la nuit pour satisfaire sa faim*. Les sueurs nocturnes, la toux, ont diminué, l'expectoration est muco-purulente, l'état général un peu amélioré; il n'y a pas de changement des signes cliniques; nouvelle prise de poids de 270 gr. Poids: 56 kg. 270.

Troisième semaine. — Le 13 décembre 1926 : La température subfébrile est stationnaire à 38°; l'appétit conservé; l'expectoration a diminué. Les signes cliniques sont accentués. Perte de poids de 270 gr. Poids : 56 kg.

Quatrième semaine. — Le 20 décembre 1926 : Température à 38°-38°5; l'appétit est toujours conservé; les transpirations nocturnes ont disparu; le malade parle mieux; la voix, qui était voilée, est devenue nette; il nous semble que sa laryngite rétrocede sous l'action de l'insuline, mais les signes cliniques se sont accentués du côté gauche. Le malade a repris 550 gr. Poids: 56 kg. 550.

Cinquième semaine. — Le 27 décembre 1926 : La température oscille entre 38°4 et 39°8. L'appétit est conservé. La toux et l'expectoration ont notablement diminué; l'état général est assez bon; signes cliniques stationnaire. Le malade a perdu 600 gr. Poids: 55 kg. 950.

Sixième semaine. — Le 3 janvier 1927 : Température autour de 38° à 40°. L'appétit est conservé; malgré cela, nouvelle perte de poids de 550 gr. Poids: 55 kg. 400.

Septième semaine. — Le 10 janvier 1927 : La température est stationnaire à 39°6. L'appétit diminué; il n'y

à pas de changement de la toux et de l'expectoration, ni des sueurs nocturnes, ni des signes cliniques; mais l'état général devient mauvais; perte de poids: 750 gr. Poids: 54 kg. 650.

Huitième semaine. — Le 17 janvier 1927 : Température à grandes oscillations, entre 37°6 et 39°2. L'appétit a notablement diminué; brusquement, les sueurs nocturnes, la toux, l'expectoration ont augmenté; les signes cliniques sont très accentués; nouvelle perte de poids de 400 gr. Poids: 54 kg. 250.

Neuvième semaine. — Le 24 janvier 1927 : Température entre 38° et 39°. Expectoration abondante, avec présence de filets sanguins; le malade vomit. Perte de poids: 400 gr. Poids: 53 kg. 850. *Après 64 piqûres d'insuline* nous avons cessé les injections devant la perte de poids continuelle et l'accentuation des signes cliniques.

Le 26 janvier 1926, le malade a présenté quelques crises de suffocation qui sont survenues très brusquement et il a succombé au milieu de ces crises paroxystiques; il nous semble que les signes laryngés, en apparence stationnaires, ont évolué silencieusement vers l'issue fatale.

Le 27 janvier, *autopsie* : Lésions tuberculeuses très étendues, avec de grosses cavernes.

REMARQUE PERSONNELLE : Toujours même remarque au point de vue de la température. L'appétit, la toux, l'expectoration, les sueurs nocturnes, après une période d'amélioration marquée, correspondant aux premières semaines du traitement, évoluèrent inversement par la suite, en accord d'ailleurs avec l'accentuation des signes cliniques. De sorte qu'après une prise de poids au début, on eut à noter par la suite, une perte de 1 kg. 450.

OBSERVATION VI

Homme de 42 ans, manœuvre, entre à l'hôpital le 14 novembre 1926 pour une affection de l'appareil respiratoire. Bonne santé jusqu'à ces dernières années, mais tousse l'hiver. Son affection remonte à 18 mois environ. Elle a débuté par une toux sèche d'abord, puis grasse, avec expectoration teintée de sang; sueurs nocturnes abondantes; amaigrissement assez marqué; température à 39°. Poids: 48 kg.; une laryngite accentuée rend douloureux le passage des aliments solides.

Diagnostic anatomo-clinique : bacilliose fibro-caséuse chronique bilatérale avec laryngite.

Signes physiques : infiltration de toute la hauteur de deux poumons avec grosses cavernes aux deux sommets.

Date du début de la cure : Le 20 novembre 1926.

Le 22 novembre 1926 : Température oscillant entre 37° et 40°, réaction thermique à la 2^e piqûre, anorexie très marquée. Les sueurs nocturnes ont augmenté. La toux et l'expectoration sont abondantes, teintées de sang; il n'y a pas de changement des signes cliniques. Etat général mauvais. Perte de poids de 3 kg. 600 en deux jours. Poids: 44 kg. 400.

Première semaine. — Le 27 novembre 1926 : Température à 39°8; appétit très diminué; le malade n'avale que des aliments liquides, les sueurs nocturnes sont de plus en plus abondantes. La toux est insupportable; l'expectoration purulente avec des îlots sanguins. Etat général très mauvais, émaciation musculaire, accentuation des signes laryngés et des signes cliniques.

Le 28 novembre 1926 : après 11 injections d'insuline, le malade a succombé des suites de sa laryngite.

REMARQUE PERSONNELLE : Cas beaucoup trop tardivement observé.

OBSERVATION VII

Ouvrier, 50 ans, entre dans le service le 10 décembre 1926 pour phénomènes pulmonaires. Son affection remonte à un an; début par de la toux, sans expectoration, mais au bout d'un mois, l'expectoration commença. Il a maigri de 18 kg. Au mois d'août, hémoptysie assez abondante; en novembre, nouvelle hémoptysie; actuellement il se plaint de sueurs nocturnes abondantes, d'asthénie, d'anorexie, d'insomnie et de troubles digestifs sans diarrhée; expectoration muco-purulente.

Diagnostic anatomo-clinique : tuberculose fibro-caséuse chronique bilatérale.

Signes physiques : Infiltration de toute la hauteur du poumon gauche, et du lobe supérieur droit; température à 37°2. Poids: 57 kg. 500.

Date du début de la cure : Le 16 décembre 1926.

Première semaine. — Le 26 décembre 1926 : Température : 38°4. Réaction thermique à la 3^e injection. Appétit très augmenté, sueurs nocturnes moins marquées. La toux et l'expectoration ont diminué, mais présence de quelques filets sanguins. Le malade a pris 1 kg. 200. Poids: 58 kg. 700.

Le 29 décembre 1926, après 14 injections d'insuline, le malade est renvoyé pour indiscipline; il quitte le service avec une température autour de 38°, sans oscillations. Appétit conservé, sueurs nocturnes presque disparues, la toux et l'expectoration sont très améliorées, cependant l'expectoration est sanguinolente. Il a perdu 1 kgr. 700. Poids: 57 kg.

REMARQUE PERSONNELLE : Réaction thermique au 3^e jour; appétit conservé. Diminution de la toux, de l'expectoration et des sueurs nocturnes. Augmentation de poids au début de la cure; elle ne fut pas durable, et au bout de 13 jours le malade a perdu 500 gr.

OBSERVATION VIII

Jeune fille de 18 ans, ouvrière, entrée dans le service le 1^{er} novembre 1926 pour hémoptysie. Grippe à l'âge de 10 ans. Pleurésie droite en septembre 1926. Bonne santé par la suite, jusqu'à ces derniers jours, où elle fut prise d'une toux violente, accompagnée d'une hémoptysie abondante.

A l'examen : Malade un peu pâle, sans amaigrissement apparent. Température à 36°8.

Le 4 novembre 1926, l'hémoptysie a cessé depuis 48 h. Température à 37°-38°. Poids à l'entrée: 41 kg. 150 gr.; augmentation progressive du poids jusqu'à 45 kg. 100. La toux est sèche et quinteuse.

Le 27 décembre 1926 : Diagnostic anatomo-clinique : tuberculose fibro-caséuse chronique.

Signes physiques : Infiltration du tiers inférieur du poumon droit; rien au poumon gauche.

Date du début de la cure : Le 30 décembre 1926.

Première semaine. — Le 3 janvier 1927 : Température stationnaire autour de 37°8; appétit très augmenté; la toux a diminué. Il n'y a pas de changement des signes cliniques. Etat général très satisfaisant; le poids a augmenté de 400 gr. Poids: 45 kgs. 500.

Deuxième semaine. — Le 10 janvier 1927 : Température à 37°-37°8. L'augmentation de l'appétit est très

marquée. La toux est presque disparue. Bon état général. Poids: 45 kg. 500.

Troisième semaine. — Le 17 janvier 1927 : Température à 37°-37°8; appétit conservé. Il n'y a pas de modification des autres signes; perte de poids, 400 gr. Poids: 45 kg. 100.

Le 19 janvier 1927 : *Après 20 injections d'insuline* la malade quitte le service dans un état général satisfaisant pour aller à la campagne.

REMARQUE PERSONNELLE : Pas de réaction thermique, augmentation d'appétit, toux presque disparue. Au début, reprise du poids: 400 gr., puis retour au poids initial.

Remarques générales

1° Nous avons pratiqué l'insulinothérapie chez des malades dont l'état pathologique était trop avancé, c'est pourquoi nous ne pouvons tirer aucune conclusion générale. Cependant, nous pouvons dire *que l'insuline n'exerce aucune action d'arrêt sur la tuberculose évolutive*. Cela ne nous étonne pas, car tous les procédés thérapeutiques employés jusqu'à présent dans la tuberculose évolutive, n'ont donné aucun résultat.

Nous ne pouvons prétendre guérir un tuberculeux à un stade aussi avancé que celui présenté par nos malades.

2° L'action de l'insuline est particulièrement inefficace chez les tuberculeux pulmonaires qui présentent en même temps, d'autres lésions viscérales (foie, rein, larynx, etc...). Dans plusieurs de nos observations, le foie était touché (foie gras), de même que le larynx; nous n'avons obtenu aucune amélioration dans ces cas.

3° Trois faits nous paraissent importants et méritent d'être retenus.

a) *La réaction thermique* déclanchée par l'insuline est constante; elle se manifeste par une augmentation de trois à six dixièmes de degré; les oscillations thermiques quotidiennes ont varié d'un degré à un degré et demi. Cette réaction persiste en général huit à quinze jours et s'atténue par la suite, malgré

la continuation de la cure. Nous l'avons constaté six fois sur huit.

b) *L'augmentation de l'appétit* a été très nette et très rapide chez sept de nos malades. Elle s'est manifestée dès le troisième ou le quatrième jour de la cure.

c) *La reprise de poids* a été également nette chez sept de nos malades. Elle a varié entre 400 et 1.350 grammes. Cette reprise de poids a été très rapide; elle apparut dès la première semaine et elle a été d'autant plus frappante que tous nos malades étaient depuis un certain temps à l'hôpital et maigrissaient. Mais, chose essentielle, cette reprise de poids *n'est pas durable*; de nouveau l'amaigrissement reprend son cours, momentanément modifié, vers la troisième ou quatrième semaine, malgré la continuation de l'insuline; signalons, cependant, le cas d'un de nos malades qui reprit 3 kg. 200 à la treizième semaine.

Nous attribuons cette augmentation de poids, *rapide mais passagère*, en partie à la suralimentation hydrocarbonée, mais surtout à la rétention d'eau qui semble se produire à la suite de tout traitement insulinique, comme beaucoup d'auteurs l'admettent aujourd'hui.

Quant aux autres signes fonctionnels : *toux, expectoration, sueurs nocturnes*, etc..., nous avons noté leur amélioration au début du traitement, puis leur accentuation par la suite, parallèlement à l'état général.

Nous n'avons pas dépassé la dose de 10 unités par jour, dose qui peut paraître faible et explique l'échec

de notre thérapeutique, d'autant plus que la plupart des auteurs, administrent 30 unités par jour. Nous n'avons pas osé employer ces fortes doses, la réaction thermique enregistrée constamment à 10 unités mettant en évidence la grande sensibilité du tuberculeux à l'insuline.

4° L'insulinothérapie n'a produit, chez nos malades, aucun effet favorable, aucune action d'arrêt sur l'évolution des lésions; a-t-elle, par contre, précipité l'allure fatale de ces lésions ? Nous n'avons pas eu cette impression. Nous signalons cependant la granulie survenue, chez une de nos malades, trois jours après l'arrêt des injections d'insuline (cette malade était soumise au traitement depuis 40 jours).

Nous insistons à nouveau sur ce fait, que nous nous sommes adressés à des tuberculeux déjà trop avancés et dont le pronostic, pour cinq d'entre eux au moins, était considéré comme fatal, à brève échéance.

En conséquence, l'insuline n'a manifesté aucun effet vraiment favorable chez nos bacillaires, mais nous n'avons remarqué aucun effet nuisible. Nous pensons néanmoins qu'il vaut mieux s'en abstenir chez les tuberculeux à lésions évolutives, non diabétiques. Son emploi ne nous paraît nullement justifié par la reprise plus ou moins durable de l'appétit et du poids; nous pouvons dire que lorsque « l'insuline n'est pas indiquée, elle est contre-indiquée ».

Toutes ces réserves ne sont valables que pour la tuberculose *évolutive*, seule forme que nous avons étudiée.

5° Ces résultats ne prouvent en aucune façon que l'insuline reste inefficace dans la tuberculose prise au début; il nous reste au contraire à démontrer qu'il y a intérêt à appliquer l'insulinothérapie, au premier stade de la tuberculose et cela à un double titre : traitement de fond de l'organisme tuberculeux, ainsi que nous l'avons exprimé au chapitre précédent et traitement simple de l'anorexie et de l'asthénie.

Cette opinion est d'ailleurs en concordance avec les observations des auteurs qui ont administré l'insuline à des bacillaires encore peu évolutifs. *La cure d'insuline doit être appliquée à ces derniers malades, en même temps que le traitement classique.*

III. — CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES ET GÉNÉRALES AU SUJET DE L'EMPLOI DE L'INSULINE CHEZ LES TUBERCULEUX.

Le problème étiologique de la tuberculose a été souvent discuté, diversement résolu; les étapes par lesquelles il est passé, les divers remaniements apportés aux conceptions adoptées, montrent toute la difficulté de la question.

Comme dans toute affection pathologique méthodiquement étudiée, il faut dans la tuberculose considérer les deux éléments essentiels : le témoin et le microbe et essayer de définir, de bien délimiter le rôle de chacun d'eux.

La notion de terrain, admise par les anciens phthisiologues s'est trouvée complètement abandonnée depuis les découvertes bactériologiques de Koch.

Les recherches s'orientèrent dès lors vers les propriétés du bacille de Koch et s'y cantonnèrent; des termes nouveaux furent créés, des théories nouvelles prirent le jour, basées sur le rôle exclusif joué par le bacille de Koch dans la tuberculose.

« Seule, disait Chauveau, la guerre directe à l'agent de la tuberculose est capable d'enrayer les ravages du fléau. »

Cependant l'échec d'une sérothérapie immunisante, l'insuffisance de la théorie microbienne pour expliquer certains phénomènes pathologiques du domaine de la tuberculose, l'obscurité de la théorie de l'allergie, montrent que le microbe n'est pas tout dans la bacillose et qu'il faut faire une part justifiée au terrain sur lequel évolue ce microbe.

Quelle est l'importance de ce terrain? C'est ce que quelques auteurs, à la suite des anciens phthisiologues, essayèrent de démontrer, dans des travaux récents, basés sur des données cliniques, physiologiques et biochimiques; parmi ces travaux, nous retenons la thèse de P. Delore; ce dernier auteur envisage la tuberculose comme une « maladie de la nutrition »; cette expression un peu osée, certes, pour une époque où la bactériologie est à son apogée, est cependant à considérer; bon air, bonne alimentation, repos au lit, n'est-ce pas là, toute la thérapeutique des sanatoriums? et n'est-ce pas avec raison que Delore dit: « si la tuberculose se présente d'abord comme une maladie microbienne, elle se montre ensuite avec les caractères d'une maladie de la nutrition ».

Nous n'avons pas la prétention de faire ici une étu-

de analytique du facteur physiologique qui entre encore, dans la constitution du terrain en tuberculose.

Nous ne voulons retenir que ce qui intéresse notre étude, nous voulons parler du fonctionnement des glandes endocrines. Il est difficile de nier l'importance des sécrétions internes dans la lutte contre la tuberculose; parmi ces sécrétions, trois nous paraissent avoir une place prépondérante : sécrétions thyroïdienne, surrénale et pancréatique.

On connaît maintenant le rôle physiologique considérable de la sécrétion du pancréas; ce rôle s'exerce notamment sur le métabolisme des graisses et des acides gras ; l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas conduit au défaut d'oxydation des graisses et à l'acidose. Or, P. Delore a montré que l'acidose était une condition favorable à l'évolution de la tuberculose; il est vraisemblable que c'est pour cette raison que les diabétiques présentent une réceptivité si particulière dans la tuberculose; la maladie prend chez eux, comme on le sait, une évolution froide et rapide.

D'une façon générale d'ailleurs, le défaut d'oxydation organique semble exister dans le terrain prédisposé à la tuberculose. Mauceaux d'une part, P. Delore d'autre part, se sont élevés contre la théorie classique défendue surtout par Robin, qui faisait de la tuberculose une maladie par augmentation des combustions. Les auteurs précédents ont montré avec des arguments biochimiques et cliniques que, non seulement, il y avait augmentation de l'oxydation, mais que l'on possédait de sérieuses raisons de croi-

re qu'il y a ralentissement du métabolisme ; ralentissement et insuffisance des sécrétions diastasiques constituent deux principes caractéristiques du terrain dans la tuberculose. A ce titre, l'administration de l'insuline, paraissait particulièrement digne d'être essayée dans le traitement de la tuberculose.

Il est d'autres raisons qui militent en faveur de l'insulinothérapie chez les tuberculeux, c'est l'heureuse influence qu'a l'insuline sur la glycogénie hépatique. On connaît particulièrement l'expérience de Roger. Quelle relation y a-t-il entre les diverses fonctions du foie et la teneur en glycogène des cellules hépatiques.

La fonction antitoxique notablement, est subordonnée au glycogène cellulaire ; or, il est à peine besoin d'insister sur le rôle de la fonction antitoxique dans la défense de l'organisme contre la tuberculose ; l'insuline, en favorisant la fixation du glycogène dans le foie, doit, semble-t-il, contribuer à la défense organique.

Enfin, divers auteurs ont conseillé l'addition à la ration alimentaire des tuberculeux d'un supplément hydrocarboné, sous forme de sucre par exemple ; là encore, l'insuline favorise le métabolisme des hydrates de carbone et devient indiquée si l'on accepte l'idée de P. Delore et Mauceaux (87) relative au terrain de la tuberculose ; ce terrain est caractérisé par la diminution des oxydations et une insuffisance des sécrétions diastasiques. L'insuffisance pancréatique n'est pas évidente au cours de la tuberculose pure, mais, à priori, il semble indiqué d'essayer l'em-

ploi de l'insuline comme stimulant du métabolisme et de la nutrition générale.

Il nous semble également que cet emploi est d'autant plus intéressant chez les tuberculeux qu'on peut espérer avoir une médication favorisant le métabolisme de l'azote et des graisses.

IV. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Essai de l'insulinothérapie chez le cobaye tuberculisé *Protocole expérimental*

Dans nos recherches expérimentales sur le cobaye tuberculisé, nous avons opéré de la manière suivante:

1° Nous avons tuberculisé les cobayes avec des cultures provenant de tuberculose humaine.

2° Nous avons utilisé une dilution d'insuline « Endopancrine » ou « Byla », de manière que 10 unités cliniques soient diluées dans 40 cc. d'eau distillée.

3° Nous avons pratiqué une injection de 1 cc. de la dite solution (0,25 d'unité clinique), tous les jours.

4° A tous nos cobayes, nous avons donné une nourriture très abondante.

5° Nos expériences ont porté sur deux séries de 16 cobayes chacune.

PREMIÈRE SÉRIE

16 cobayes inoculés à la cuisse, avec 1 cc. d'une solution de « 0 g. 02 de culture, dilués dans 20 cc. d'eau distillée ».

Date de début de l'insulinothérapie : 21 novembre 1926.

Dans cette série, 4 cobayes témoins, 12 traités.

Date	Poids du 1 ^{er} cobaye témoin	2 ^e C T	3 ^e C T	4 ^e C T
15 Novembre 1926 .. (Poids initial)	530	675	725	625
6 Décembre -- ..	500	615	685	600
20 — — ..	500	545	600	Mort le 22 Nov. Pas de lésions apparentes perte de poids de 25 gr.
3 Janvier 1927.....	505	545	570	
17 — —	550	580	Mort le 5 Janv. Un petit ganglion caséux perte de poids 115 gr.	
31 — —	570	560		
14 Février —	630	625		
28 — —	670	615		
14 Mars —	665	580		
Stade ganglionnaire chez tous les cobayes				
28 Mars —	660	540		
11 Avril —	615	510		
25 — —	595	500	Mort le 27 Mai. Rate et foie très gros, pleins de tubercules ; 2 ganglions ca- séeux ; granulations sur le poumon. - Perte de poids de 175 gr.	
9 Mai —	450			
23 — —	450	Mort le 27 Avril. Poids à 480 ; gros ganglion caséux ; rate et foie avec plusieurs tubercules. Granulations sur le poumon. Perte de poids de 80 gr.		

Cobayes traités (C E)

Date	Poids du 1 ^{er} C. E.	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	9 ^e	10 ^e	11 ^e	12 ^e
15 Nov. 1926. (Poids initia)	525	540	500	580	800	405	560	615	575	420	505	690
6 Décembre.	575	550	565	620	800	445	580	610	560	450	565	685
20 —	600	485	535	605	720	430	575	595	525	435	570	600
3 Janv. 1927.	515	505	550	650	790	440	580	650	545	475	575	630
17 — —	575	500	595	710	780	515	600	700	565	500	650	630
31 — —	570	485	605	660	770	505	555	655	550	490	590	620
14 Février....	635	(2)	720	690	800	560	585	685	585	525	690	610
28 —	670		685	740	595	525	635	745	590	570	720	600
14 Mars.....	650		680	765	785	515	670	720	565	550	535	540

Stade ganglionnaire chez tous les cobayes, à la palpation de la cuisse

28 —	615		700	800	700	470	650	700	560	490	590	500
11 Avril.....	580		610	650	670	675	520	(8)	530	490	875	490
25 —	550		620	655	660	610	525		525	460	600	(12)
9 Mai.....	520		650	650	(5)	600	530		520	450	580	
23 —	500		640	625		(6)	430		400	460	475	
6 Juin.....	500		670	615			545		(9)	480	610	
20 —	(1)		650	625			550			480	620	
4 Juillet.....			(3)	600			570			470	630	
				(4)			(7)			(10)	(11)	

(1) Mort le 7 juin, foie et rate gros avec granulations, deux ganglions inguinaux caséux, poumon plein de granulations tuberculeuses, perte de 25 gr.

(2) Mort le 28 janvier, pas de lésion apparente, un petit ganglion caséux avec chancre d'inoculation, perte de poids 60 gr.

(3) Mort le 28, état général conservé, gros ganglion caséux, rate grosse, pleine de tubercules, foie très gros couvert de granulations, poumon aussi, pas de chancre, a repris 160 grs.

(4) Sacrifié, état général bon, hypertrophie du foie et de la rate avec tubercules au poumon, quelques granulations, ganglion inguinal caséux, a repris 20 gr.

(5) Chancre inoculation avec ganglion caséux à l'aîne, hypertrophie du foie et de la rate avec granulations, trois tubercules sur le rein gauche, perte de poids 140 gr.

(6) Mort, état g néral bien conservé, pas de chancre, grosse hypertrophie du foie et de la rate avec granulations, au poumon plusieurs granulations caséuses, deux ganglions de chaque côté de la région inguinale presque fistulisés, a repris 195 gr.

(7) Sacrifié, petit chancre, foie énorme avec des lésions tuberculeuses, ganglion inguinal caséux, poumon parsemé de granulations, état général mauvais, a repris 10 gr.

(8) Mort, chancre inoculation, ganglion caséux inguinal, hypertrophie de la rate et du foie avec quelques granulations, quelques petites granul. au poumon, état général assez bien conservé, a repris 85 gr.

(9) Mort, chancre inoculation, 2 gros ganglions caséux, foie farci de tubercules, de même la rate, poumon avec granulations, état général mauvais, perte de poids 175 gr.

(10) Sacrifié le 30 juin, foie et rate hypertrophiés farcis de granulations tuberculeuses, poumon granuleux, état général très bien conservé, a repris 150 gr. de poids.

(11) Sacrifié le 4 juillet, état général conservé, pas de chancre d'inoculation, rate hypertrophiée, gros ganglion caséux, foie hypertrophié, quelques granulations au poumon, a repris 125 gr.

(12) Mort le 27 juillet, état général mauvais, hypertrophie du foie et de la rate, quelques lésions tuberculeuses, ganglion caséux inguinal, pas de lésion sur le poumon.

DEUXIÈME SÉRIE

Nous avons tuberculisé 13 cobayes par une culture de tuberculose bovine; nous avons injecté à chaque cobaye, 1 cc. d'une dilution de 3 cgr. de culture dans 20 cc. d'eau distillée.

Date de commencement de l'insulinothérapie : 28 mars 1927.

Date	Poids du 1 ^{er} cobaye témoin	2 ^e C T	3 ^e C T	4 ^e C T
20 Mars..... (Poids initial)	520	460	830	400
11 Avril.....	480	460	790	400
25 Avril.....	430 (1)	450	700	375 (4)
9 Mai		440	720	
		325 (2)	545 (3)	

Cobayes traités (CE)

Date	Poids du 1 ^{ie} C. E.	2 ^{ie}	3 ^{ie}	4 ^{ie}	5 ^{ie}	6 ^{ie}	7 ^{ie}	8 ^{ie}	9 ^{ie}
20 Mai 1927... (Poids initial)	615	380	530	550	400	650	730	590	415
11 Avril	530	390	530	570	410	720	825	580	435
25 —	520	400	480	555	450	680	750	560	475
9 Mai	570	450	540	580	470	800	830	610	450
23 —	570	430	540	540	480	720	830	595	510
6 Juin	625	500	600	590	530	750	820	635	550
20 —	640	520	600	620	600	730	860	650	560
4 Juillet	510 (1)	520 (2)	620 (3)	590 (4)	610 (5)	750 (6)	915 (7)	630 (8)	625 (9)

(1) Mort ; nous n'avons pu pratiquer l'autopsie : perte de poids 105 gr.

(2) Même observation que le 1^{er} ; prise de poids 140 gr.

(3) Sacrifié le 11 juillet. Etat général conservé, aucune lésion apparente ; prise de 100 gr.

(4) Pas d'autopsie ; prise de poids 40 gr.

(5) Pas d'autopsie ; reprise de 210 gr.

(6) Sacrifié le 11 juillet. Reprise de 110 gr., état général conservé.

(7) Sacrifié le 11 juillet. Reprise de 190 gr., aucune lésion viscérale.

(8) Pas d'autopsie ; reprise de 40 gr.

(9) Pas d'autopsie ; reprise de 210 gr.

REMARQUES

De l'étude de ces tableaux, nous pouvons tirer les remarques suivantes :

1° *Dans la première série :*

Les 4 cobayes témoins ont eu une perte moyenne de poids de 100 grammes et une moyenne de survie de 4 mois.

Les 12 cobayes traités ont répondu différemment à l'action de l'insuline :

5 ont eu une perte moyenne de 120 gr.

7 ont eu un GAIN moyen de 90 gr.

la moyenne de survie est de 7 mois pour les 12 cobayes traités.

2° *Dans la deuxième série :*

Les 4 cobayes témoins ont eu une perte moyenne de poids de : 148 gr.; leur moyenne de survie a été de 2 mois 1/2.

Des 9 cobayes traités, un a perdu 105 gr., les huit autres ont eu un gain moyen de 130 grammes.

La moyenne de survie est de 4 mois pour les 9 cobayes traités.

L'étude comparative de ces remarques nous autorise à dire que :

1° Chez les traités, *la survie est plus grande ; la reprise du poids, sous l'action de l'insuline est notable.*

2° *En accord avec les données cliniques, la bacillose expérimentale n'est pas arrêtée, dans son évolution, par l'insulinothérapie.*

V. — CRITIQUE GÉNÉRALE INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'insuline ne manifeste pas une action vraiment favorable dans la tuberculose et ne saurait être appliquée comme traitement de fond ; cependant son action sur le métabolisme dans la tuberculose paraît indéniable : elle favorise l'appétit et déclanche l'augmentation du poids.

Elle s'adresse directement à la nutrition générale et, par conséquent, elle vient aider les autres procédés classiques : grand air, repos, bonne alimentation. Il n'est pas question de faire un parallèle entre la cure sanatoriale et la cure par l'insuline, qui paraît bien modeste ; mais est-ce une raison pour négliger l'insulinothérapie ? Elle paraît être un adjuvant utile de la cure sanatoriale et peut être mise sur le même point que certains médicaments, comme l'arsenic, dont on connaît l'action sur le métabolisme.

Il ne faut pas, évidemment, considérer l'insuline comme une panacée et lui demander plus qu'elle ne peut donner.

Elle est totalement inefficace dans la tuberculose rapidement évolutive ou trop avancée.

Pour que son action se manifeste, il faut que l'organisme soit encore doué d'une certaine aptitude réactionnelle et que, d'autre part, le malade soit mis dans les meilleures conditions de traitement.

C'est donc au sanatorium que l'insuline aura sa principale indication ; elle nous paraît s'appliquer aux tuberculeux des sanatoriums et donner là, les résultats les plus encourageants, comme en témoigne la récente publication de Morin et Bouessée.

Conclusions

I. — L'action complexe et puissante de l'insuline sur divers métabolismes, a conduit à son emploi dans certains états non diabétiques : états de dénutrition divers, athrepsie, convalescence des maladies graves, cancers — maladie de Basedow, — ulcère variqueux, artérite oblitérante, maladie de Buerger, — psoriasis et eczéma...

II. — Le diabète compliqué de tuberculose a d'abord été considéré comme une contre-indication à l'insulinothérapie; mais actuellement, on reconnaît qu'il y a là, au contraire, une double indication à l'emploi de l'insuline; le plus souvent cependant, l'insuline n'arrête pas l'évolution de la tuberculose, si particulièrement grave sur le terrain diabétique.

III. — Nous avons étudié particulièrement l'action de l'insuline sur la tuberculose en dehors de toute association avec le diabète.

Au point de vue expérimental, les cobayes tuberculisés et soumis aux injections d'insuline, présentent une survie supérieure de quelques mois à celle des témoins et, dans plus de 60 % des cas leurs poids est favorablement influencé.

IV. — Chez l'homme, l'action de l'insuline varie selon la forme anatomo-clinique de la tuberculose.

Dans les tuberculoses pulmonaires évolutives, nous n'avons constaté aucune influence favorable sur la marche de la maladie.

Assez constamment, l'insulinothérapie amène une réaction thermique légère et transitoire, une augmentation nette de l'appétit, une prise de poids assez rapide, mais éphémère, qu'il paraît rationnel de mettre surtout sur le compte d'un phénomène d'hydratation.

Chez les tuberculeux peu ou pas évolutifs, l'insuline paraît plus efficace; c'est un des meilleurs traitements de l'anorexie; elle permet un supplément d'alimentation hydrocarbonée; son administration est souvent suivie d'une prise de poids nette et durable.

Les fortes doses d'insuline doivent être proscrites chez les tuberculeux; dose modérée quotidienne et, par cure discontinue; l'insuline, en tant qu'elle stimule les oxydations et favorise la fonction glycogénique du foie, doit être considérée comme un facteur favorable à la nutrition des tuberculeux; de plus, elle constitue un traitement symptomatique de l'anorexie.

Elle apparaît comme un bon adjuvant thérapeutique, surtout lorsqu'elle est associée à la cure sanatoriale.

Vu : **LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,**
LE DOYEN, **PIC.**
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 Novembre 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

1. PAULESCO. — Ccompt. Rend. Soc. Biol., 85, II, p. 554, 1921. *Presse Méd.*, 5 mars 1924, p. 202.
2. LABBÉ (H.) et THÉONORESCO. — Action de l'insuline sur la nutrition azotée. *Bull. de l'Académie de Méd. de Paris*, 17 juin 1924. *Presse Méd.*, 21 mars 1925.
3. DELEZENNE, HALLION et LEDEBT. — Action de l'insuline sur le glycogène. *Presse Méd.*, 24 nov. 1924.
4. CALLOZO, HANDEL et RUBINO. — Insulin and glycogen. *Klinische Wochens.* Berlin, 3, 323, 19 fév. 1924.
5. HÉDON et Antoine BARBEAU. — Les échanges gazeux chez le lapin normal insuliné. *Presse Méd.*, 28 nov. 1925.
6. GUY, LAROCHE et TACQUET. — Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges resp. des sujets non diabétiques. *Gaz. des Hôp.*, 17 et 19 juin 1924.
7. ROGER. — *Physiol. normale et pathol. du foie*, 1922.
8. BANTING, BEST, COLLIP, MAC LEOD. — Action de l'insuline sur la lipémie. *Amer. Journ. of Physiology*, 62, 162-176, sept. 1922.
9. GRAY. — Insulin and metabolic der grasse. *Amer. J. of Scienc.*, juillet 1924.

10. CHAUFFARD, BRODIN et YOVANOWITCH. — Insuline et métabolisme des graisses. *Klin.*, p. 126, mars 1925.
11. DUDLEY et MARRIAN. — Insulin and metabolic der graisse. *The biochemical J.*, Londres, 17, 276, 1923.
12. NITZEAU et CADARIN. — Insuline et métabolisme de la cholestérine. *C. R. Soc. Biol.*, 92, p. 296-298, 6 février 1925.
13. FONSECA. — Insuline et métabolisme des graisses. *Deutsch. Med. Wochens.*, Leipzig, 50, 362-363, 21 mars 1924.
14. LOMBROSO. — Insuline et métab. des graisses. *Arch. internat. de Phys. de Paris*, 23, 4, p. 321, 10 déc. 1924.
15. HALDANE et KAY. — The effet of insuline on blood volum. *J. of physiology*, 1924.
16. BANTING et BEST. — Quantitative parallélisme of insulin in man digand rabbit. *Journ. phar. and exper. Therapy*, 1923.
17. CALLOZO et HANDET. — Experim. Beitrage zür insulinfrage. *Deutsch. Med. Woch.*, 1924.
18. DRABKIN, PAGÉ et EDWARDS. — The production of anhyde. With insulin. *Amer. J. of Phys.*, 1924.
19. LEVINE et KOLARS. — The effet of insulin on the morph. blood picture. *Proceedings Society of experim. biology and med.*, 1924.
20. VILLA. — Insulin e sasso di sangue. *Bob. di Soc. Med. Chir. di Pavia*, 1924.
21. HAMILTON, BARBOUR et WARNER. — Does insuline significathy effet the bool concentration. *J. of phar. and exper. Therapy*, 1924.
22. WIAL, AMBRAMIE, WEIL et LANDAT. . . L'hydrémie au cours de diabète traité par l'insuline et variation de l'indice réfractométrique du sérum. *Presse Méd.*, 5 juillet 1924.

23. ROSENTHAL, LECHT et FREUND. — Insulin und Warmregulation. *Archiv. für experim. pathol. und pharm.*, 1924.
24. CRAMER. — On the glycogénie function of the liver and its endocrine control. *British J. of experim. pathology*, 1924.
25. CITRON. — Experim. Beiträge zur insulinwirkung. *Mediz. Klinik*, 1924.
26. LYMAN, NICHOLLS et CANN. — The respiratory exchange and blood sugar curves of normal and diabetic subjects after épiméphrien and insulin. *J. of pharm. and exp. therapy*, 1923.
27. ABDERHALDEN et WERTHEIMER. — Ueber den Einfluss der Truährung die Wirkung des insulin. *Pflüger. Arch. für die gesmate phys.*, 1924.
28. CALLOZO et HANDEL. — Experimental Beiträge zur insulinfrage. *Deutsch. Mediz. Wochensch.*, 1923.
29. KELLEWAY, HUGHES et AMBARD. — The effect of insulin on the resp. exchange of normal animal. *British Med. J. London*, I, 170, 20 avril 1923.
30. BOOTHBY et WILDER. — Preliminary report on the effect of insulin on the rate of heat prod. and its significance in regard to the colorific action of adrenalin. *Med. Chir. New-American*, 1923.
31. KIM et MARRIOT. — The Food Requirements of malnourished infants with a note on the use of insulin. *J. of Amer. Med. Assoc.*, t. LXXXIII, 1924.
32. NOBÉCOURT et LÉVY. — L'insuline dans l'athrepsie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, série III, t. XLIX, p. 1139, 1923.
33. LESNÉ et DREFUS-SÉE. — L'insuline dans l'athrepsie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris*, série III, t. XLIX, p. 1219, 1925.
34. FALTA. — Ueber Magerkeit und insulinmangel, supplément de la *Wiener Klin. Woch.*, t. XXXIX, n° 13, p. 15, 1926.

35. BAUER et NYINI. — Ueber Mastkuren mit insulin bei Nichtdiabetischen. *Med. Klinik.*, t. XXI, n° 39, p. 1456, 1925.
36. FEISSLY. — Trait. insulinique des états de dénut. chez des sujets non diab. *Presse Méd.*, p. 196, 1926.
37. ALLEN et SCHERILL. — Treatment of diabetes mellitus with insuline. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1923.
38. LABBÉ, NEPVEUX et LAMBRU. — Le traitement du diabète par l'insuline. *Presse Méd.*, n° 94, 1923.
39. UMBER. — Weiter Erfhrungen mit insulin. *Med. Klin.*, n° 32, 1923.
40. NOORDEN et ISAC. — Weitere erfhrungen mit insuline an 100 Klinischbehandelten Diabetiken. *Deutsch. Med. Wochensch.*, 1924.
41. HARRAP et BENEDICT. — Métabolisme de l'eau dans les tissus par l'insuline. *Proc. of the f. exp. Biol. a med.*, 1923, n° 20.
42. BLUM. — Traitement du diabète sucre par l'insuline. *Bull. de l'Académie de Médecine*, Paris, 1923.
43. STAUB. — Insulin Uebersich über die neusten chemischen und phys. Ergebniss. *Berlin. Klin. Woch.*, 1923.
44. KLEIN. — Weit. Stud. ueb. insulin U. Wasserhausholt. *Med. Klin.*, n° 30, 1925.
45. FRANCK. — Purification and administration of insulin. *Ther. d. Gegenwart.*, t. LXV, 7, 1923.
46. WALLMER et SEREBRYSKI. — Einfluss. d. insulin u. d. Wasser Sabz. Haushalt. d. nichtdiabet organisme. *Bioch. Zeitschr.*, t. CLVIII, f. 4-6.
47. MOUTIER. — Traitement de l'amaigrissement et de la maigreur par l'insuline. *Presse Méd.*, p. 424, 1926.
48. DUMARET et THÉODORESCO. — Sur l'emploi de l'insuline contre l'anorexie chez les tuberculeux. *Presse Méd.*, 1^{re} déc. 1926, p. 1514.

49. TARGOWLA et LAMACHE. — Insuline dans les états d'anorexie et sitiophobie et de dénutrition chez les psychopathes. *Presse Méd.*, 3 nov., p. 1385, 1926.
50. MEYER et BAMBERG. — Insulinothérapie combinée de glucose dans les vomissements acétonémiques et périodiques des enfants. *Deutsch. Med. Woch.*, n° 27, 3 juillet 1925.
51. TORELLO-CENDRA. — Insuline combinée de glucose dans les vomissements des enfants. *Archiv. de Méd. des Enfants*, août 1925.
52. KING. — Le glucose et l'insuline dans le traitement des vomissements de la grossesse. *J. of the Amer. Med. Assoc.*, 8 mai 1926.
53. GOFFIN. — Insuline dans maladie de Basedow. *Le Scalpel*, n° 16, 1926.
54. LAWRENCE. — Insuline dans la maladie de Basedow. *Brit. Med. of J.*, 2, 753-755, 25 oct. 1926.
55. THOMPSON. — Traitement de la maladie de Basedow par l'insuline. *Brit. Med. of J.*, 2, 876, 1926.
56. LÉPINE et PARTURIER. — Insuline dans la maladie de Basedow. *Compt. Rend. Soc. Biologie*, 90, 269, 8 février 1924.
57. CALVERT. — Traitement des goîtres exophtalmiques par l'insuline. *Brit Med. of J.*, 2, 834, 1924.
58. FISHERT et SNELL. — Insuline dans le traitement du choc. *Journ. Amer. Ass. Chicago*, p. 106-1908, 13 déc. 1924.
59. LÉVY et MACHECA. — Traitement du choc par l'insuline. *New-Orléans Méd. and Surgical J.*, 77, 478-480, mai 1925.
60. PICCALUCA et CIAFARI. — Injection de l'insuline chez les souris cancéreuses. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 93, 1118, n° 31, 1925.
61. SILBERSTEIN et FREND. — Insuline chez les cancéreux. *Wien. Klin. Woch.*, n° 3, 1925.

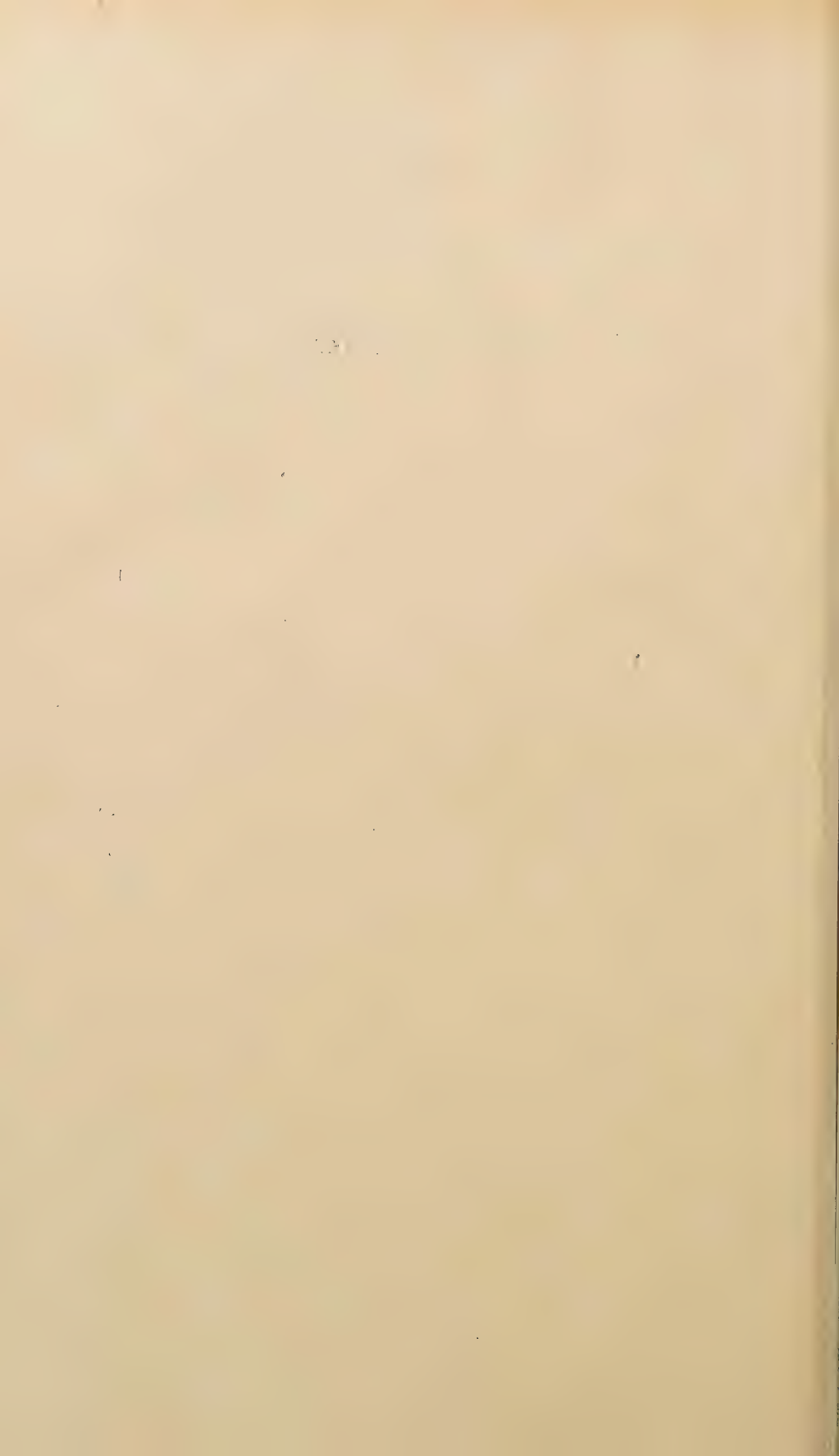
62. CORWIE, PASSON et RAPHAEL. — Insuline et dépression mentale. *Arch. of Neurol. and Psychol.*, n° 5, t. XII, nov. 1924.
63. GUILLAUME. — Artérite oblitérante juvénile du type Buerger et artérite oblitérante artério-scléreuse traitée par l'insuline. *Bull. Méd.*, des 4 et 7 août 1926.
64. YACOEL et BOYER. — Artérite chronique oblitérante guérie par l'insuline. *Académie de Méd.*, 29 mars 1927.
65. VAQUEZ et YACOEL. — Artérite sténosante non diabétique, traitée par l'insuline. *Presse Méd.*, n° 40, 18 mai 1927.
66. AMBARD et SCHMIDT. — Des effets de l'insuline chez les sujets non diabétiques. *Presse Méd.*, 10 juin 1925, p. 773.
67. PAUTRIER, LÉVY et SALMON. — Ulcère de la jambe traité par l'insuline. *Presse Méd.*, 2 août 1924, 62, p. 656.
68. FAURE, BEAULIER et DAVID. — Insuline dans le traitement de l'ulcère de la jambe. *Presse Méd.*, 17 juin 1925, p. 817.
69. RAVAUT, BITH et DUCOURTIAUX. — Action de l'insuline sur l'évolution du psoriasis. *Presse Méd.*, 20 mai 1926, p. 361 et 4 juillet 1925, p. 894.
70. LÉVY-FRANCKEL, JUST et LACROIX. — Traitement du rhumatisme chronique déformant par l'insuline. *Presse Méd.*, 20 déc. 1924, p. 1023.
71. MAESTRINI. — Action de l'insuline sur l'eczéma. *Rivascenza Med.*, nov. 1924.
72. BLUM et SCHWABE. — Diabète grave compliqué de la tuberculose. *Presse Méd.*, 21 juillet 1923.
73. RATHERY et DREYFUS-SÉE. — Coma diabétique et tuberculose pulmonaire, traitement par l'insuline. *Presse Méd.*, 2 juillet 1924.

74. BLUM, SCHWABB et CHABROL. — Diabète acétonurique compliqué de la tuberculose pulm. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 décembre 1923.
75. SANSUM. — Treatment of severe diabetes complicated by severe tuberculosis with insulin. *Amer. Rev. of Tuberculosis*, août 1923.
76. P. DELORE. — *Thèse de Lyon*, 1926..
76. HART et CREEL. — Case of diabetes complicating chronic pulmonary tuberculosis treated with insulin. *Amer. Rev. of tuberculosis*, août 1923.
77. BANTING, CAMPBELL et FLETCHER. — Treatment of diabete complicated tuberculosis with insulin. *Journ. Metabol. Research.*, 2, 547-604, nov. et déc. 1922.
78. ALLEN. — Treatment of diabete complicated by severe tuberculosis treated with insulin. *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 20 octobre 1923.
79. LAIGNEL-LAVASTINE, CHABANNIER et POTEZ. — Diabète infantile compliqué de tuberculose pulmon. traité par l'insuline et le pneumo-artificiel. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 29 juin 1923.
80. LABBÉ M. BITH et BOULIN. — L'emploi de l'insuline chez les diabétiques tuberculeux. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 28 déc. 1923.
81. CORDIER et SÉDAILLAN. — Diabète et tuberculose. Données actuelles sur l'insulinothérapie. *Journ. Méd. de Lyon*, p. 205, 20 avril 1926, n° 151.
82. RIST. — Diabète grave compliqué de coma et tuberc. pulm. traité avec succès par l'insuline et pneumo-artificiel. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 4 janvier 1926.
83. ROBINOVITCH et STILLES. — Etude sur les bases chimiques du traitement de la tuberc. pulm. *American Rev. of Tuberculosis*, 1924.
84. HOFHAUSER et SCHÖN. — Aus der III Mediz. Klinik. der Pazmann Pater universität in Budapest. *Eingegangen Am.*, 9 mai 1926.

85. HERICH. — Traitement de la dénutrition des tuberculeux à l'aide de l'insuline. *Zeitschrift Tuberkulose*, t. XLVII, n° 6, 1927.
86. MORIN et BOUENÉE. — La cure d'engraissement par l'insuline dans la tuberculose pulmon. *Annales de Méd.*, t. XXII, n° 3, 1927.
- MAUCEAUX. — *Thèse de Paris*, 1924.
88. PIC A., DELORE et KILIDJIAN. — Essai d'insulinothérapie au cours de la tuberculose pulmonaire. *Lyon Médical*, n° 32, 7 août 1927.
-

TABLE DES MATIERES

Historique	11
<i>Chapitre premier.</i> — Action physiologique de l'insuline	15
<i>Chapitre II.</i> — L'insuline dans les états non diabé- tiques, tuberculose exceptée	29
<i>Chapitre III.</i> — L'insuline au cours de la tuber- culose	39
Observations personnelles	47
Remarques générales	63
Conclusions	77
Bibliographie	81





IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

• 42, QUAI GAILLETON •

• • • • • LYON • • • • •



THE
RECORD
OF THE
CITY OF
NEW YORK

